

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

SYNDROMES *FOXG1* et « *FOXG1* plus »

Texte du PNDS



Déficiences intellectuelles de causes rares
Filière DéfiScience
Juin 2018

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse à destination du médecin traitant	4
Caractéristiques de la maladie	4
Diagnostic	4
Prises en charge	5
Surveillance	6
Rôles du médecin généraliste	6
Informations complémentaires « contacts utiles »	6
Association nationale de patients	6
Guide 7	
1 Introduction.....	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	9
3.1 Objectifs	9
3.1.1 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	9
3.1.2 Circonstances de découverte - Suspicion du diagnostic	10
3.1.3 Confirmation du diagnostic	11
3.1.4 Diagnostics différentiels	11
3.1.5 Evaluation de la sévérité - Extension de la maladie/recherche de comorbidités - Evaluation du pronostic	13
3.1.6 Recherche de contre-indications au traitement	19
3.1.7 Annonce du diagnostic et information du patient et de ses parents	19
3.1.8 Conseil génétique	20
3.2 Prise en charge thérapeutique	20
3.2.1 Objectifs	20
3.2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	20
3.2.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	21
3.2.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	26
3.3 Recours aux associations de patients	27
3.4 Suivi	28
3.4.1 Objectifs	28
3.4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	28
3.4.3 Rythme et contenu des consultations	29
3.4.4 Examens complémentaires	31
Annexes	32
Annexe 1 Liste des participants	32
Annexe 2 Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence	33
Annexe 3 Tableaux	34
Annexe 4 Bibliographie	37

Liste des abréviations

ACPA	Analyse chromosomique sur puces à ADN
AFF	Association FOXP1 France
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
CAMSP	Centre d'Aide Médico-Sociale Précoce
CASK	Calcium/calmodulin dependent serine protein kinase
CBZ	Carbamazepine
CDKL5	Cyclin-dependent kinase-like 5
CGH Array	Array Comparative Genomic Hybridization (synonyme d'ACPA)
CHQ	Child Health Questionnaire
CRM	Centre de référence maladies rares
EEAP	Etablissement pour enfants et adultes polyhandicapés
EEG	Electro-encéphalogramme
EMG	Electromyogramme
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
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
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MAS	Maison d'Accueil Spécialisé
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MECP2	Methyl-CpG binding protein 2
MBA	Score moteur et de comportement
MLPA	Multiplex ligation probe assay
MPR	Médecine physique et de réadaptation
NGS	Next-generation sequencing
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
QOL (QdV)	Quality of life (Qualité de vie)
qPCR	Quantitative PCR
RGO	Reflux gastro-oesophagien
RTU	Recommandations Temporaires d'Utilisation
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins à Domicile
SHD	Séquençage haut débit
SLC9A6	Solute carrier family 2 member 9
STXB1	Syntaxin Binding Protein 1
TCF4	Transcription factor 4
TOGD	Transit Oeso-Gastro-Duodéal
VNI	Ventilation non invasive
VNS	Stimulateur du nerf vague
VPA	Valproate

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

Le syndrome *FOXP1* est une encéphalopathie développementale rare de transmission autosomique dominante, le plus souvent par mutation accidentelle *de novo* conduisant à une perte de fonction ou une haploinsuffisance (déficit d'expression) du gène *FOXP1*. Les individus atteints sont hétérozygotes pour des mutations ponctuelles, des larges délétions emportant tout ou partie du gène, ou des délétions emportant des éléments *cis* régulateurs à distance du gène *FOXP1*. La protéine *FOXP1* est un facteur de transcription ayant un rôle principalement répresseur de l'expression de ses gènes cibles. Initialement décrit comme un syndrome de Rett congénital, le syndrome *FOXP1* est désormais considéré comme une entité clinique indépendante.

Les signes les plus typiques du syndrome *FOXP1* sont :

- un trouble précoce et sévère du neurodéveloppement ou encéphalopathie sévère avec une hypotonie marquée en particulier axiale
- une microcéphalie post-natale précoce (à partir de l'âge de 3 mois)
- des mouvements anormaux de type dyskinétique, avec une hyperkinésie marquée généralisée et bucco-linguale
- des stéréotypies manuelles
- un strabisme et/ou des troubles du contact visuel
- des troubles du comportement avec des accès de pleurs/cris
- des troubles du sommeil
- des troubles alimentaires le plus souvent en rapport avec un reflux gastro-oesophagien et des troubles de l'oralité
- des troubles orthopédiques notamment une scoliose
- une épilepsie
- des anomalies à l'imagerie cérébrale comme une dysgénésie ou une agénésie partielle ou totale du corps calleux, une simplification gyrale et un retard de myélinisation.

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif. Le traitement est symptomatique et vise à limiter les complications de la maladie par des soins et des approches médicamenteuses, rééducatives et chirurgicales appropriées avec un accompagnement de l'enfant et de sa famille. La plupart des patients porteurs du syndrome *FOXP1* atteint l'âge adulte et nécessite un suivi toute leur vie.

La forme « syndrome *FOXP1* plus », liée à de larges délétions de la région 14q12q13, est une forme neurologique plus sévère et comporte une dysmorphie faciale caractéristique. Dans cette situation, il s'agit d'un syndrome des gènes contigus avec d'autres gènes impliqués dans la symptomatologie clinique variable chez ces patients.

Plus récemment, des duplications de *FOXP1* ou de la région 14q12 ont été décrites comme étant à l'origine d'une possible surexpression du facteur de transcription. Ces duplications causent une encéphalopathie développementale distincte du syndrome *FOXP1* caractérisée par une normocéphalie et une encéphalopathie épileptique pharmacorésistante.

Diagnostic

Le diagnostic du syndrome *FOXP1* est confirmé par des examens génétiques mettant en évidence une variation de séquence ou d'une délétion à l'état hétérozygote dans le gène *FOXP1* pour les formes classiques. Ces anomalies peuvent être détectées par une analyse du gène, ciblée (séquençage Sanger pour les mutations ponctuelles et par qPCR/MLPA pour les délétions emportant la totalité du gène) ou par des études de séquençage à haut débit (soit de type panel de gènes ou séquençage de l'exome). Toutefois,

FOXP1 est souvent un gène mal couvert dans les analyses pangénomiques compte tenu de sa grande richesse en dinucléotides GC. Ainsi, une analyse attentive des données de séquençage haut débit doit être réalisée par le biologiste moléculaire devant une présentation clinique évocatrice de ce syndrome. Les grandes délétions emportant la totalité du gène peuvent également être détectées par SHD,

Dans les cas de délétion de *FOXP1*, ou d'éléments *cis* régulateurs à distance de *FOXP1*, le diagnostic peut être réalisé par une analyse chromosomique sur puces à ADN (ACPA). De manière exceptionnelle, l'analyse du caryotype a mis en évidence une anomalie chromosomique (anneau ou translocation) impliquant le chromosome 14.

Pour le syndrome « *FOXP1* plus », la délétion de la région 14q12 englobant le gène *FOXP1* peut être également mise en évidence par ACPA ou par SHD.

De la même manière, les duplications de *FOXP1* ou de la région 14q12 contenant le gène *FOXP1* sont diagnostiquées par l'ACPA ou par SHD.

Prises en charge

Dans l'enfance, la prise en charge est celle du **polyhandicap** et de ses complications. Les comorbidités neurologiques sont nombreuses. Les **mouvements anormaux** et les **stéréotypies manuelles** font partie de la maladie. Ils sont caractérisés par une hyperkinésie et sont polymorphes, avec une intrication de mouvements dyskinétiques choréiques, dystoniques et de myoclonies, associés à une hypotonie axiale majeure. La prise en charge de ces mouvements anormaux requiert une expertise dans le domaine, et associe des installations et des médicaments tels que la tétrabénazine.

L'épilepsie est un des signes majeurs des syndromes *FOXP1*, à l'origine d'une altération de la qualité de vie. Le diagnostic et la prise en charge de ces épilepsies nécessitent l'expertise par des équipes averties de cette pathologie. L'épilepsie est rapportée entre 68 et 78% des cas de syndromes *FOXP1* et débute en moyenne à 25 mois.

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

La prise en charge du **strabisme** repose sur une prise en charge en orthoptie précoce, des lunettes et un suivi par des ophtalmologistes avertis de cette pathologie.

La prise en charge de **complications orthopédiques** peut reposer sur des appareillages précoces (orthèses et appareillages) et nécessite un suivi par des équipes de médecine physique et réadaptation (MPR) et d'orthopédie ayant une expérience dans la prise en charge des mouvements anormaux.

Les **troubles du comportement** sont fréquents (plus de 80% des patients) et se traduisent par des accès de cris, de pleurs et plus rarement de rires immotivés. Ces troubles peuvent justifier des prises en charge spécifiques.

Les **troubles du sommeil** sont fréquents (plus de 80% des patients), associés ou non à des troubles du comportement, et invalidants. Leur prévalence semble diminuer avec l'âge. Ces troubles peuvent justifier des prises en charge spécifiques.

Un dépistage régulier des **troubles dentaires** auprès de professionnels formés à l'examen des personnes polyhandicapées est nécessaire.

La **prise en charge éducative et rééducative** des enfants doit se faire dans un cadre multidisciplinaire dont les objectifs sont expliqués à la famille. La composition de l'équipe prenant en charge le patient peut varier selon son âge. Elle est au mieux établie après une évaluation globale. Son objectif est d'accompagner le patient et sa famille en proposant une prise en charge individuelle des troubles moteurs et orthopédiques, ainsi que des troubles de la communication et du comportement qui sont constants.

Surveillance

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

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

Chez l'adulte, la prise en charge multidisciplinaire du syndrome *FOXG1* doit se poursuivre. Les mouvements anormaux, les troubles de l'humeur et du sommeil restent fréquents à l'âge adulte et peuvent justifier d'une prise en charge par une équipe habituée à la prise en charge de ces troubles dans le contexte du polyhandicap. Les suivis gastro-entérologique et pneumologique doivent être poursuivis en raison de l'importance des troubles de l'oralité et de la déglutition et des troubles respiratoires (pneumopathies de déglutition).

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

Rôles du médecin généraliste

- Orienter l'enfant vers un service de neurologie pédiatrique ou de génétique pour confirmer le diagnostic.
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du syndrome *FOXG1* selon les recommandations du PNDS.
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.
- Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) : vérification et mise à jour des vaccinations (en particulier pour la grippe et les infections à pneumocoque).

Informations complémentaires « contacts utiles »

- **Centres de Référence et de Compétences des Déficiences intellectuelles de causes rares, filière DéfiScience**
Carte des centres labellisés sur le site <http://www.defiscience.fr>

Association nationale de patients

- **Association FOXG1 France**
Site : <http://foxg1france.fr/>

Guide

1 Introduction

Le syndrome *FOXG1* est une encéphalopathie congénitale rare, résultant d'une mutation perte de fonction ou d'une haploinsuffisance de *FOXG1* (forkhead binding domain 1), en lien avec des anomalies affectant le gène *FOXG1* ou des éléments *cis* régulateurs à distance de ce même gène.

La forme « syndrome *FOXG1* plus », liée à des délétions de la région chromosomique 14q12, est une forme neurologique plus sévère et comporte une dysmorphie faciale caractéristique, comportant un visage rond et large, un front aplati, un étage moyen plat, une racine du nez déprimée avec des narines antéversées et de grandes oreilles dysmorphiques.

Pour la facilité de la lecture du document, ces deux formes du syndrome *FOXG1* seront appelés par la suite « syndrome *FOXG1* ».

L'incidence du syndrome *FOXG1* est inconnue. Il touche aussi bien les filles que les garçons dans les différentes régions du monde. Initialement décrit comme un syndrome de Rett congénital, le syndrome *FOXG1* est désormais considéré comme une entité indépendante. Le syndrome *FOXG1* a également été décrit comme une encéphalopathie épileptique et dyskinétique.

Les signes cliniques les plus typiques du syndrome *FOXG1* sont :

- une encéphalopathie sévère avec hypotonie surtout axiale (100%)
- une microcéphalie post-natale sévère (-4 à -6 DS) précoce à partir de l'âge de 3 mois (entre 65 et 84% des cas)
- des mouvements anormaux surtout dyskinétiques, avec typiquement une hyperkinésie généralisée avec une atteinte bucco-linguale importante (72 à 84% cas)
- des stéréotypies manuelles (73 à 90%)
- une éso- ou extropie précoce (52 à 77%)
- des troubles du comportement avec des accès de pleurs/cris (63 à 66%)
- des troubles du sommeil (66 à 71%)
- une épilepsie, débutant vers 2 ans en moyenne (68 à 79%)

L'imagerie cérébrale contribue au diagnostic et peut montrer 3 aspects caractéristiques

- Une dysgénésie calleuse, allant de l'agénésie complète du corps calleux à une hypogénésie frontale touchant le rostrum (95.6%)
- Une anomalie de la gyration corticale, allant de la pachygyrie frontale à la simplification gyrale modérée (84%)
- Un retard de myélinisation qui se corrige au delà de 3 ans (65%).

Le syndrome de « duplication de la région chromosomique 14q12 incluant le gène *FOXG1* » ou « duplications du gène *FOXG1* ou de la région chromosomique 14q12 » sont à l'origine d'une sur-expression du gène *FOXG1*. Ces duplications causent une encéphalopathie développementale distincte du syndrome *FOXG1*, caractérisée par une normocéphalie et une encéphalopathie épileptique pharmacorésistante précoce débutant vers 7 mois en moyenne, comportant un syndrome de West dans la majorité des cas, sans mouvements anormaux.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome *FOXG1*.

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

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

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de syndrome *FOXG1*. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

Ce travail répond aux questions :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic clinique des syndromes *FOXG1* ?
- Quelles sont les différentes pathologies et comorbidités pouvant être présentes chez ces patients ?
- Quelles comorbidités/complications peuvent apparaître au cours de la vie de la personne ?
- Comment identifier et prévenir si possible les comorbidités, complications qui se posent chez les patients ?
- Quels parcours de soins proposer pour la surveillance, la prévention et le traitement de ces comorbidités/complications?
- Quelles sont les modalités d'information sur la maladie et sa prise en charge, notamment le rôle du conseil génétique ?

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence des déficiences intellectuelles de causes rares : <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/defisciences-rett/>

et de la filière DéfiScience : <http://www.defiscience.fr>

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

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

3.1.1 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic de la maladie relève de médecins spécialistes (neuropédiatre et généticien).

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

3.1.1.1 Pour les enfants

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

3.1.1.2 Pour les adultes

- des médecins impliqués dans la majorité des cas : neurologue, généticien, médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), médecin généraliste, endocrinologue, orthopédiste ;
- des médecins impliqués plus ponctuellement selon les besoins : pneumologue, réanimateur, algologue ;
- d'autres professionnels et paramédicaux : kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, stomathérapeute, dentiste, orthoptiste, assistant social, éducateur spécialisé.

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

3.1.2 Circonstances de découverte - Suspicion du diagnostic

Les données de la littérature ne nous permettent pas de connaître l'âge au diagnostic des personnes atteintes de syndromes *FOXG1*. L'âge médian de suivi de ces patients est de 105 mois (entre 14 et 384 mois).

Il existe une grande variabilité clinique tout au long de la vie du patient.

3.1.2.1 Pour le « syndrome *FOXG1* » en lien avec une mutation ponctuelle ou une délétion affectant tout ou partie du locus *FOXG1*

Les signes d'appel sont

- Un retard du développement avec une hypotonie axiale
- Une microcéphalie précoce à partir de l'âge de 3 mois, secondaire à une croissance très lente du périmètre crânien
- Une absence de poursuite oculaire avec un strabisme ou un nystagmus
- Des mouvements anormaux dyskinétiques, hyperkinétiques et des stéréotypies manuelles
- Des cris ou des pleurs immotivés

C'est l'association de ces signes, avec le plus souvent la présence d'un retard de croissance et/ou des difficultés alimentaires et digestives, et une hypogénésie ou une agénésie du corps calleux à l'IRM qui font évoquer le diagnostic.

Quand le diagnostic n'est pas fait dans la petite enfance, on observe l'apparition ou la majoration de mouvements anormaux dyskinétiques, hyperkinétiques complexes, combinant une dystonie, une chorée et/ou une athétose, et une épilepsie peu sévère, qui doivent faire évoquer le diagnostic de syndrome *FOXG1*. Les mouvements qui apparaissent dans la première année de la vie s'aggravent dans les mois suivant leur apparition et restent stables ensuite. Les capacités cognitives évoluent vers une déficience intellectuelle sévère à profonde.

Chez l'adolescent ou l'adulte, le diagnostic est évoqué devant un tableau de polyhandicap caractérisé par une déficience intellectuelle sévère à profonde, une microcéphalie marquée, une absence de pointage visuel, une dystonie, une athétose, des stéréotypies manuelles, une rigidité parkinsonnienne.

3.1.2.2 Pour le syndrome « *FOXG1* plus » en lien avec une délétion 14q12

Les signes d'appel sont les mêmes, associés à

- Une dysmorphie faciale comportant un visage rond, un front plat, un épicanthus, une racine du nez déprimée avec des narines antéversées et des oreilles larges
- Une agénésie complète du corps calleux

Plus rarement le diagnostic a été porté en période anténatale sur la présence d'une agénésie ou une hypogénésie du corps calleux. Dans ce syndrome des gènes contigus, l'étendue de la délétion et le contenu en gènes dans le segment délété (*PRKD1*, *NOVA1*, *NKX2-1*, *PAX9*, *C14orf23*) sont à l'origine d'une variabilité clinique du syndrome « *FOXG1* plus ».

3.1.2.3 Pour le syndrome de « duplication de *FOXG1* » ou « duplication 14q12 »

Les signes d'appel

- Un retard du développement avec une hypotonie axiale
- Une encéphalopathie développementale et épileptique précoce avec des spasmes infantiles et une hypersarythmie à l'EEG
- Une réponse aux traitements antiépileptiques soit incomplète, soit insatisfaisante
- Une absence de microcéphalie
- Une absence de mouvements anormaux
- Une absence d'anomalie du corps calleux

3.1.3 Confirmation du diagnostic

La confirmation du diagnostic clinique repose sur l'analyse génétique du gène *FOXG1* à la recherche :

- d'une variation du nombre de copies du gène (délétion ou duplication emportant le gène *FOXG1* plus ou moins d'autres gènes avoisinants),
- d'une variation de séquence intragénique (substitution ou délétion/duplication d'une ou de plusieurs bases interprétée comme pathogène),
- d'un réarrangement chromosomique intragénique (délétion ou duplication).

Dans la très grande majorité des cas, la mutation est survenue *de novo* chez l'individu affecté et l'anomalie n'est pas détectée dans les cellules sanguines nucléées des deux parents.

Ces anomalies peuvent être détectées par une analyse du gène, ciblée (séquençage Sanger) ou par des études de séquençage à haut débit (soit de type panel de gènes ou séquençage de l'exome). Toutefois, *FOXG1* est souvent un gène mal couvert dans les analyses pangénomiques compte tenu de sa grande richesse en GC et qu'un regard spécifique doit être réalisé par le biologiste moléculaire

Dans les cas de délétion de *FOXG1*, ou d'éléments *cis* régulateurs à distance de *FOXG1*, le diagnostic peut être réalisé par une analyse cytogénétique par puce à ADN (ACPA). De manière exceptionnelle, l'analyse du caryotype a mis en évidence une anomalie chromosomique (anneau ou translocation) impliquant le chromosome 14.

Pour le syndrome « *FOXG1* plus », la délétion de la région du gène *FOXG1* peut être également mise en évidence par ACPA. De la même manière, les duplications de *FOXG1* ou de la région 14q12 contenant le gène *FOXG1* sont diagnostiquées par l'ACPA.

3.1.4 Diagnostics différentiels

Même si le phénotype du syndrome *FOXG1* est bien caractérisé, sa variabilité rend parfois le diagnostic clinique difficile. La combinaison de certains signes cliniques oriente le diagnostic mais aucun signe pris individuellement n'est réellement spécifique du syndrome *FOXG1*.

Plusieurs syndromes ont des caractéristiques communes avec le syndrome *FOXG1*, soit par la présence d'une microcéphalie postnatale, soit par la présence de mouvements anormaux ou encore d'une épilepsie.

3.1.4.1 Syndromes avec microcéphalie post-natale

Ces encéphalopathies sont reconnaissables par leurs caractéristiques cliniques et comportementales.

- Le syndrome de Rett typique lié aux mutations *MECP2* (*dominant lié à l'X*) : les patients atteints de syndrome *FOXG1* ont une encéphalopathie plus sévère que les patients *MECP2* : ils sont moins souvent capables de marcher, avec une motricité fine moins bien développée, une moins bonne attention réciproque et une moindre interactivité et plus de troubles du sommeil. L'absence de marche et surtout les mouvements anormaux dyskinétiques avec hyperkinésie sont les principaux symptômes différenciant les syndromes *FOXG1* et *MECP2*. L'importance de la microcéphalie, la précocité de son installation à partir de l'âge de 3 mois ainsi que l'association à une dysgénésie calleuse sont également des signes orientant vers un syndrome *FOXG1*.
- Le syndrome *CDKL5* (*dominant lié à l'X*) ou syndrome de Rett variant avec épilepsie précoce ayant une évolution particulière : épilepsie précoce avec des crises toniques et un EEG subnormal, suivie d'un syndrome de West puis d'une épilepsie myoclonique.
- Le syndrome d'Angelman est caractérisé par un déficit intellectuel sévère, une absence de langage, des rires immotivés, des stéréotypies avec battements des mains, une microcéphalie (souvent moins sévères que le syndrome *FOXG1*) et une ataxie. Il touche les garçons et les filles. L'analyse génétique permet le diagnostic différentiel en montrant une anomalie de méthylation de la région 15q11q13 (délétion, isodisomie partenelle, anomalie du centre de l'empreinte) ou une mutation dans le gène *UBE3A*.

- Le syndrome CASK (*dominant lié à l'X*) est caractérisé par une microcéphalie post-natale (-3.5 à -10 DS), et une hypoplasie ponto-cérébelleuse. Il est lié à des mutations du gène *CASK*, situé sur le chromosome X et atteint uniquement les filles. Le tableau clinique est dominé par une encéphalopathie sévère, une hypotonie axiale avec ou sans hypertonie périphérique. Certains individus ont une surdité de perception et des anomalies visuelles. L'imagerie cérébrale par IRM permet le plus souvent de distinguer ce syndrome avec le syndrome *FOXG1*.
- Le syndrome de Christianson lié à des mutations *SLC9A6* est une encéphalopathie développementale rare liée à l'X, touchant les garçons et caractérisée par une microcéphalie, des mouvements oculaires anormaux, une régression psychomotrice, des mouvements anormaux et une épilepsie précoce de sévérité variable.
- Le syndrome lié aux mutations du gène *QARS* (Glutaminyl-tRNA synthetase) (*autosomique récessif*) associant une microcéphalie progressive, une épilepsie néonatale pharmacorésistante et une atrophie cérébrale et cérébelleuse.
- Des formes syndromiques associées à des variants pathogènes dans les gènes *KCNB1*, *IQSEC2*, *MEIS2* et *WDR45*.

3.1.4.2 Syndromes avec encéphalopathie épileptique dyskinétique

- Le syndrome de Pitt-Hopkins est lié à des mutations du gène *TCF4* (*autosomique dominante*). Il s'agit d'une encéphalopathie sévère caractérisée par une déficience intellectuelle sévère sans microcéphalie, une dysmorphie faciale, des troubles ventilatoires intermittents comprenant des mouvements respiratoires amples suivis d'apnées et une épilepsie de sévérité variable.
- Encéphalopathie liée à des mutations *STXBP1* (*Syntaxin Binding Protein 1* ou *MUNC18*) (*autosomique dominante*) caractérisée par une épilepsie précoce fréquemment à type de spasmes infantiles, ou des crises focales ou généralisées, un EEG anormal, une absence de microcéphalie et un trouble moteur pouvant associer tremblements, ataxie et stéréotypies.
- Encéphalopathie liée à des mutations *GNAO1* (*Guanine Nucleotide-Binding Protein*) (*autosomique dominante*) caractérisée par des mouvements anormaux complexes pouvant associer, une dystonie mobile apparaissant dans les premiers mois de vie avec une atteinte orofaciale importante et des stéréotypies. Les mouvements anormaux sont permanents avec des exacerbations caractéristiques lors d'épisodes fébriles, d'infections, d'émotions et le mouvement volontaire. Ces exacerbations durent de quelques minutes à plusieurs jours, et sont parfois accompagnées de manifestations dysautonomiques (sueurs, tachycardie, hyperthermie). L'incidence de l'épilepsie est variable et débute souvent plusieurs mois ou années après les mouvements anormaux.
- Encéphalopathie liée aux mutations *GRIN1A* (*Glutamate Receptor Ionotropic NMDA subunit 1*) (*autosomique dominante ou récessive*). Les mutations hétérozygotes dans *GRIN1A* ont été initialement décrites chez des patients atteints de déficience intellectuelle sans épilepsie. Dans 70% des cas, les patients développent une épilepsie précoce, avec des crises polymorphes et des signes EEG non spécifiques, évoluant vers la pharmacorésistance dans 30% des cas. Des mouvements anormaux hyperkinétiques, associant chorée et dystonie, ont été observés dans 60% des cas. Des stéréotypies ainsi que des crises oculogyres sont des signes clés de la maladie. Les autres signes sont la tétraparésie spastique, une cécité corticale, des troubles du sommeil et une microcéphalie.
- Encéphalopathie liée aux mutations *FRRS1L* (*Ferric chelate reductase 1 like*) (*autosomique récessive*). De rares mutations homozygotes dans *FRRS1L* (< 20 cas) ont été rapportées chez des patients qui présentent une régression psychomotrice vers l'âge de 20 mois, après une phase de développement normal, suivie de l'apparition d'une choréoathétose, un ballisme et une encéphalopathie épileptique sévère. A la différence de l'encéphalopathie *GNAO1*, la sévérité des mouvements anormaux a tendance à diminuer à l'adolescence et il n'y a pas d'exacerbation épisodique.

- Encéphalopathie liée aux mutations *TBC1D24* (*TBC domain family, member 24*) (*autosomique récessive*). Des mutations bialléliques du gène *TBC1D24* ont été rapportées dans des maladies neurologiques allant de surdités non syndromiques à un large spectre d'atteintes incluant une épilepsie. Celle-ci est de type myoclonique précoce avec des crises myocloniques en salves, évoluant dans 81% des cas vers la pharmacorésistance. Les patients ont une déficience intellectuelle modérée à sévère. La dystonie (parfois hémicorporelle) est rapportée dans 14.5% des cas, associée à une épilepsie, un parkinsonisme précoce et des signes cérébelleux.
- Encéphalopathie liée aux mutations *GRIN2A* (*Glutamate Receptor Ionotropic NMDA subunit 2A*) (*autosomique dominante*). Des mutations hétérozygotes ont également été décrites chez des patients présentant une encéphalopathie épileptique, des dyskinésies, une microcéphalie post natale associée à une atrophie cérébrale progressive.
- Des encéphalopathies associées à des mouvements dyskinétiques et une épilepsie associés ont également été décrits, dues à des mutations des gènes *ARX*, *ATP1A3*, *SCN2A*, *SETD5*, *ALG13*, *TBL1WR1*, *ADCY5*, *PDE10A*, *PDE2A*, *KCNQ2*, *KMT2B*, *GRIN2B*, *UNC13A*, *CDKL5*.

3.1.5 Evaluation de la sévérité - Extension de la maladie/recherche de comorbidités - Evaluation du pronostic

Les syndromes *FOXG1* affectent la santé et la qualité de vie à tous les âges de la vie du patient en raison de ses nombreuses manifestations et comorbidités. Lors de la découverte d'un syndrome *FOXG1* chez un patient, il importe de faire une évaluation et un bilan des anomalies observées que l'on peut regrouper sur le plan clinique en différents domaines.

3.1.5.1 Le handicap intellectuel sévère et le polyhandicap

Les patients atteints des syndromes *FOXG1* (syndrome *FOXG1*, *FOXG1* plus) présentent un trouble du développement cognitif sévère à profond et un polyhandicap qui associe une déficience motrice à une déficience intellectuelle avec restriction des capacités d'expression.

Les patients atteints du syndrome de duplication 14q12/*FOXG1* ont également une déficience intellectuelle grave, avec une atteinte motrice moins prononcée.

Le polyhandicap est un « handicap grave à expressions multiples associant toujours une déficience motrice et une déficience intellectuelle sévère ou profonde, entraînant une restriction extrême de l'autonomie et des possibilités de perception, d'expression et de relation ».

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

Cette prise en charge commence par une anticipation des situations d'urgence et de décompensation (crises épileptiques graves ou inhabituellement prolongées, fièvres ou maladies infectieuses brutales avec sepsis sévère, épisodes douloureux, états de choc, états d'agitation ou d'agressivité, majoration des mouvements anormaux sous la forme de status dystoniques et/ou dyskinétiques).

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

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

3.1.5.1.1 La motricité globale dans les syndromes *FOXG1*

Tous les patients avec un syndrome *FOXG1* ont un retard du développement moteur sévère.

Les principales acquisitions des patients atteints de syndromes *FOXG1* sur le plan de la motricité globale sont la station assise (40 à 45%) avec aide le plus souvent. La capacité à marcher est estimée entre 6.7 et 15%, avec un âge moyen de 53 mois (entre 24 et 132 mois). Toutefois, la proportion de patients marchants est diversement évaluée selon les séries, puisque certaines incluent dans la « capacité à marcher », le fait de marcher seul ou avec une assistance minimale.

En revanche la régression motrice est rare (18% des cas).

A ce jour, aucune échelle d'évaluation n'a été spécifiquement élaborée pour évaluer les fonctions motrices des patients atteints de syndrome *FOXG1*.

3.1.5.1.2 L'utilisation des mains

L'utilisation des mains est limitée à une manipulation grossière plus ou moins intentionnelle telle que toucher ou s'agripper dans 29.5%. Selon les séries, la capacité à avoir une manipulation intentionnelle plus fine, telle que le fait de transférer des objets d'une main à l'autre ou le fait de porter un objet ou un aliment à la bouche est estimée entre 14 et 40%. Le reste des patients n'a pas d'utilisation des mains.

3.1.5.1.3 L'évolution motrice à l'âge adulte

L'évolution du syndrome *FOXG1* à l'âge adulte est mal connue. En France, moins de 5 cas sont aujourd'hui recensés : chez ces patients, il n'y a pas de notion de régression psychomotrice.

Dans la littérature, les seules données disponibles proviennent d'un cas clinique dans lequel est décrit un syndrome akinéto-rigide associé à la présence de dyskinésies diffuses et à la persistance de stéréotypies.

3.1.5.1.4 La communication verbale et non verbale

Tous les patients avec un syndrome *FOXG1* ont un trouble majeur des interactions et de la communication. Moins de 20% acquièrent un bisyllabisme et la grande majorité ont une communication non verbale. Notre expérience a montré qu'ils sont capables de communiquer par un contact visuel, des sourires-réponses et des gestes pour exprimer leurs besoins et leurs envies, mais n'ont pas le pointage visuel intentionnel des patients atteints du syndrome de Rett.

Les interactions sociales sont côtoyées comme « bonnes » entre 51 et 79% des cas, alors que le contact visuel est estimé « pauvre » dans 52 à 73% des cas. Nos données récentes montrent que ces patients ont une attention visuelle pauvre et sont capables de fixer leur regard de façon furtive en ciblant préférentiellement leur entourage.

3.1.5.2 Le comportement visuel et les données ophtalmologiques dans le syndrome *FOXG1*

Le strabisme est rapporté dans la grande majorité des séries de patients *FOXG1*, entre 79 et 91% des cas. Il s'agit le plus souvent d'ésotropie permanente (90%). Toutefois aucune donnée ophtalmologique systématisée n'a été effectuée sur une large cohorte de patients.

Le comportement visuel des patients *FOXG1* est caractérisé par un apparent manque d'intérêt pour les stimuli visuels dans leur ensemble, souvent interprété comme une vision basse ou un champ visuel restreint. Dans une étude récente portant sur 8 enfants *FOXG1*, les auteurs ont pu conclure que l'acuité visuelle de ces patients était correcte, mais qu'ils présentaient un engagement visuel rare, une reconnaissance inconstante des visages familiers et une attention limitée aux stimuli visuels en particulier quand ils sont éloignés. En dépit de cette capacité visuelle limitée, les auteurs rapportent qu'ils sont capables d'attraper ou de toucher un objet dans un environnement proche.

Aucune donnée n'est disponible sur leur capacité à faire des choix avec le regard ou leur capacité de reconnaissance des expressions faciales des émotions simples (heureux, triste et apeuré).

Toutefois, comme pour toute personne atteinte de trouble cognitif sévère, le défi pour les aidants familiaux et les professionnels est de développer des outils de communication, exploitant les compétences préservées

(regard, expression du visage, gestes simples). Le maintien de stimulations de communication en famille ou en institution par les aidants ou par les professionnels de rééducation aide à la qualité de l'intégration et de la participation des patients aux activités de vie quotidienne.

3.1.5.3 Les comorbidités neurologiques des syndromes FOXG1

3.1.5.3.1 Les phénomènes paroxystiques épileptiques et non épileptiques

L'épilepsie est un des signes majeurs des syndromes *FOXG1* et est à l'origine d'une altération de la qualité de vie. Les caractéristiques de l'épilepsie sont différentes dans les syndromes « *FOXG1/ FOXG1 plus* » et le syndrome « duplication 14q12/*FOXG1* ».

L'épilepsie est rapportée entre 68 et 78 % des cas. L'incidence de l'épilepsie est biaisée car certaines études sont centrées sur l'épilepsie dans les **syndromes FOXG1**.

L'âge moyen du début des crises est de 25 mois (entre 2 jours et 12 ans), dont le premier quartile avant l'âge de 8 mois, l'âge médian à 18 mois, et le dernier quartile au delà de 29 mois. De nombreux types de crises ont été rapportés, parmi lesquels les crises généralisées tonico-cloniques (60%), les spasmes épileptiques (20%), des crises focales avec ou sans généralisation secondaire (31.5%), des crises atoniques et des crises myocloniques. 14.3% des patients ont présenté au moins un état de mal épileptique. 48.6% développent une épilepsie pharmaco-résistance.

L'épilepsie dans le syndrome de duplication 14q12/*FOXG1* est différente de celle du syndrome *FOXG1*. L'âge moyen du début des crises est plus jeune, en moyenne à 7.4 mois. Les spasmes infantiles est la forme de syndrome épileptique la plus fréquente chez les patients avec duplication 14q12. Ces spasmes répondent au(x) traitement(s) par corticoïdes. L'évolution de l'épilepsie semble plus favorable que dans le syndrome *FOXG1*.

En l'état actuel des connaissances, il n'y a pas d'étude portant sur la caractérisation de phénomènes non épileptiques dans les syndromes *FOXG1*. D'après notre expérience, la complexité de la distinction entre épilepsie et non-épilepsie est liée au fait que ces phénomènes surviennent chez des patients dont l'EEG intercritique est souvent anormal. Distinguer la nature épileptique ou non épileptique de ces phénomènes est complexe, surtout en cas de prise de posture tonique, et nécessite souvent une vidéo EEG accompagnée d'un EMG et d'une solide expérience dans le syndrome *FOXG1*, et dans l'épilepsie chez les patients porteurs d'un polyhandicap.

3.1.5.3.2 Les mouvements anormaux et les stéréotypies

Les mouvements anormaux dyskinétiques/hyperkinétiques sont l'un des symptômes prédominants du syndrome *FOXG1*. Typiquement, ils apparaissent au cours de la première année de la vie, s'aggravent pendant les premiers mois suivant leur apparition et restent stables ensuite. Ces mouvements peuvent rarement débuter plus tardivement, y compris à l'âge adulte.

Plusieurs études ont permis de caractériser ces mouvements anormaux. Il s'agit de mouvements hyperkinétiques complexes, pouvant combiner dystonie, chorée et athétose. L'existence d'une atteinte orofaciale importante, avec des mouvements de protrusion linguale rythmiques, d'ouverture ou fermeture de la bouche pourraient constituer des indices qui peuvent faire évoquer un syndrome *FOXG1*. Aucun cas de *status dystonicus* n'a jamais été rapporté.

A partir de l'adolescence, l'observation d'un cas rapporte l'évolution vers **la bradykinésie, et la rigidité** parkinsonnienne, comme cela a été rapporté dans le syndrome de Rett typique.

Aucun traitement antidystonique n'a été étudié de façon standardisée. Certains auteurs rapportent une efficacité de la L-Dopa, et notre expérience a montré un bénéfice de la Xénazine/tétrabénazine et dans une moindre mesure de l'Artane chez les patients qui présentent une hyperkinésie invalidante.

L'association des mouvements anormaux hyperkinétiques avec des stéréotypies manuelles sont un des signes caractéristiques des syndromes *FOXG1* et sont assez similaires aux stéréotypies du syndrome de Rett car elles comportent principalement des mouvements de pression ou de torsion des mains ou

encore de mains dans la bouche. Toutefois, elles diffèrent de celles du syndrome de Rett par leur caractère intermittent, par le fait qu'elles n'affectent pas forcément les deux mains et qu'elles ne siègent pas nécessairement sur la ligne médiane. De plus, dans le syndrome *FOXG1*, il n'y a pas de stéréotypies d'applaudissement ou d'émiettement.

Le bruxisme constitue une forme de stéréotypies fréquentes dans le syndrome *FOXG1* et concerne près de 50% des patients. Le bruxisme disparaît pendant le sommeil et induit des lésions dentaires parfois invalidantes.

3.1.5.4 Les troubles du sommeil et du comportement

Les troubles du sommeil sont fréquents (entre 64 et 76% des cas). Ils comportent une perturbation des cycles veille-sommeil, des réveils nocturnes multiples, des difficultés à l'endormissement avec des épisodes de cris ou de rires inappropriés.

Les troubles du comportement et de l'humeur sont très fréquents dans le syndrome *FOXG1*. Ils associent de façon caractéristique, des épisodes de cris nocturnes et diurnes (58 à 66% cas) et des épisodes de rires immotivés (44 à 46% des cas).

Toutefois, aucune étude n'a exploré ces troubles de façon systématique et les données disponibles sont issues des interrogatoires parentaux obtenus de façon rétrospective.

A ce jour, aucune échelle d'évaluation n'a été spécifiquement élaborée pour évaluer les troubles comportementaux des patients atteints de syndrome *FOXG1*.

3.1.5.5 Comorbidités digestives et troubles de la croissance

3.1.5.5.1 Les troubles de l'alimentation et du transit

Les troubles de l'alimentation sont très fréquents les premières années de vie. Ils sont le plus souvent d'origine mixte : reflux gastro-œsophagien, incoordination et hypotonie des muscles laryngo-pharyngés. La fréquence du reflux gastro-oesophagien est estimée entre 65 et 84% des cas rapportés.

En dépit de leur fréquence élevée (entre 80 et 88% des cas rapportés) et de leur caractère invalidant, il n'y a pas d'étude systématique portant sur les troubles de l'alimentation et du transit dans le syndrome *FOXG1*. On peut malgré tout extrapoler les données de la littérature portant sur le syndrome de Rett (lorsqu'elles ne précisent pas si les patientes sont porteuses d'une mutation dans *MECP2*).

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

Une constipation est rapportée entre 75 et 84% des cas, le plus souvent fonctionnelle. Elle peut être secondaire, due à une dysmotricité digestive à l'origine également de ballonnements, d'éructions et de syndromes subocclusifs.

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

Malgré la forte prévalence des troubles gastro-intestinaux et nutritionnels dans le syndrome *FOXG1*, il n'y a pas de recommandation de procédures d'examen complémentaires spécifiques à la maladie. De plus, il n'y a aucune étude permettant d'évaluer l'intérêt de la prise en charge habituelle, c'est-à-dire un traitement symptomatique par inhibiteurs de la pompe à protons notamment.

3.1.5.2 Les anomalies de la croissance

Un retard de croissance staturo-pondéral est rapporté dans le syndrome *FOXG1*, avec une taille inférieure à – 2 DS chez 43 à 48% des cas, et un IMC moyen inférieur à – 2 DS pour 30 à 34% des cas. La décélération de l'IMC est un bon indicateur de dénutrition. **L'objectif de croissance est un IMC autour du 25^{ème} centile.**

Les causes du retard de croissance chez les patients porteurs d'un syndrome *FOXG1* seraient multiples : nutritionnelles (défaut d'apport calorique en lien avec des troubles de l'oralité, de déglutition et/ou d'une dysmotricité digestive) et non nutritionnelles (sévérité de la maladie, degré de handicap, personne non marchante), mais aussi une altération de la balance énergétique avec une dépense énergétique excessive (en lien avec les mouvements anormaux). Toutefois aucune étude ne porte précisément sur cette question.

3.1.5.3 L'indication de la gastrostomie

Près de 50% de la population des patients porteurs d'un syndrome *FOXG1* a une gastrostomie. Toutefois, aucune étude systématique n'a été effectuée.

L'indication de la gastrostomie doit être envisagée en cas de retard de croissance non rattrapé par les conseils d'enrichissement de l'alimentation, en cas de risques de pneumopathies de déglutition et/ou si les temps de repas sont excessivement longs (plus de 45 min) et/ou en cas de reflux gastro-oesophagien majeur. Les indications de mise en place d'une gastrostomie augmentent avec l'âge.

Si l'on tient compte de l'expérience de la gastrostomie dans le syndrome de Rett, on sait que la mise en place de la gastrostomie améliore l'histoire naturelle de la dénutrition et de la cassure de la taille mais ne permet pas de restaurer une croissance pour la taille et le poids normale, quel que soit l'âge de la mise en place de la gastrostomie et qu'il y ait ou non une fundoplicature.

3.1.5.6 Comorbidités osseuses et orthopédiques

3.1.5.6.1 L'ostéoporose

Comme dans toute forme de polyhandicap, l'ostéoporose est une complication fréquente et invalidante dans le syndrome *FOXG1*. Toutefois, aucune étude systématique n'a été effectuée sur ce sujet.

Si l'on tient compte de l'expérience dans le syndrome de Rett, on sait que la fragilité osseuse se manifeste par des fractures, se produisant pour des traumatismes à faible énergie, et par des douleurs peu spécifiques. Des radiographies osseuses orientées, selon la clinique, peuvent être réalisées en cas de doute. Les facteurs contribuant à cette fragilité osseuse sont :

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

La fragilité osseuse se quantifie en mesurant la densité osseuse par absorptiométrie biphotonique après l'âge de 5 ans. La mesure la plus fiable est celle du rachis lombaire (L1-L4). En cas d'intervention du rachis (arthrodèse) ou de scoliose sévère, il est possible d'utiliser la mesure au col fémoral. Une densité osseuse inférieure à -2DS est pathologique. Elle s'interprète avec le bilan phosphocalcique (recherche de carence en vitamine D, de carence d'apport calcique et de signes d'hyper-résorption osseuse).

3.1.5.6.2 Les anomalies musculo-squelettiques

Comme dans toute forme de polyhandicap, les déformations orthopédiques sont des complications fréquentes et invalidantes dans le syndrome *FOXG1*. Toutefois, aucune étude systématique n'a été effectuée sur ce sujet.

La scoliose est la comorbidité orthopédique la plus fréquente rapportée entre 40 et 55% des cas. Elle est définie par un angle de Cobb supérieur à 10°. Il s'agit de scolioses d'origine neurologique, à grand rayon de courbure, qui peuvent inclure le pelvis.

Si l'on tient compte de l'expérience obtenue dans le syndrome de Rett classique, les types de scoliose sont variables (simple « c » ou double « s ») et la localisation de la courbure maximale est principalement thoracique (45%) plutôt que lombaire ou thoraco-lombaire. Plus les scolioses débutent tôt (angle de Cobb > 25° avant 10 ans) et plus il existe des difficultés dans la marche autonome ou non, plus le risque de scoliose sévère (> 60° après 16 ans) est important. A l'inverse, les patients ayant une marche autonome à 10 ans et une scoliose minime ou absente ont un risque minime de développer une scoliose sévère.

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

Une approche globale de la prise en charge de la scoliose est recommandée en pré-opératoire en prenant en compte des facteurs tels que l'état nutritionnel, osseux, l'activité physique et la posture. La prise de décision de la chirurgie du rachis repose sur plusieurs critères (déséquilibre du tronc, enraidissement de la déformation, évolutivité de la scoliose avec inefficacité et/ou l'intolérance d'un corset adapté) et doit être organisée de façon multidisciplinaire par des spécialistes de l'anesthésie, du contrôle de la douleur, des mouvements anormaux, des crises épileptiques et de la mobilisation précoce.

Avant la poussée de croissance pubertaire, il est possible de proposer un traitement conservateur par corset orthopédique ou de proposer une chirurgie d'instrumentation sans greffe afin de maintenir une croissance rachidienne, tout en contrôlant autant que possible l'évolution de la scoliose. La chirurgie d'instrumentation sans greffe présente des avantages significatifs sur l'arthrodèse vertébrale (moins longue, moins de saignement peropératoire, suites opératoires moins longues).

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

La subluxation de hanche (migration de la tête fémorale supérieure ou égale à 30°) liée à une dysplasie cotyloïdienne est également une complication orthopédique possible mais la fréquence n'est pas rapportée. Elle justifie une surveillance clinique et radiologique chez les patients les plus jeunes afin de débiter une prévention précoce (adaptation de l'appareillage avec positionnement en abduction de hanche autour de 20° de façon bilatérale et kinésithérapie motrice d'entretien des amplitudes articulaires et de renforcement du tonus postural).

Une luxation de hanche peut s'avérer douloureuse au long cours pour tout enfant en situation de polyhandicap hors contexte d'hypotonie musculaire des membres et peut menacer les possibilités de station assise confortable.

La subluxation de hanche peut donc justifier une chirurgie des parties molles si rétraction tendinomusculaire la favorisant ou osseuse avec chirurgie de réaxation de la tête fémorale associée ou non à un geste osseux au niveau du cotyle.

3.1.5.7 Les anomalies dentaires

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

En dépit de leur fréquence dans le syndrome *FOXG1*, aucune étude ne rapporte les anomalies dentaires dans le syndrome *FOXG1*. Nous reprenons donc les données publiées dans le syndrome de Rett classique.

Dans le syndrome de Rett, les gingivites sont très fréquentes et liées aux défauts d'hygiène bucco-dentaire mais aussi aux stéréotypies (mains dans la bouche). L'usure dentaire non-physiologique, en lien avec le bruxisme, est fréquente. Le retard de la chute des dents temporaires, le retard à l'éruption des dents définitives et les troubles de l'articulé dentaire sont courants. Certaines manifestations orales du syndrome de Rett sont liées aux traitements symptomatiques de la maladie alors que d'autres sont liées à des

comorbidités telles que l'activité épileptique, les difficultés pour assurer une hygiène bucco-dentaire optimale, ou encore les stéréotypies à type de mains dans la bouche.

3.1.5.8 Douleur et syndromes FOXG1

Aucune étude n'est disponible sur la douleur dans les syndromes FOXG1.

Si l'on tient compte de l'expérience obtenue et publiée dans le syndrome de Rett, les parents rapportent une sensibilité diminuée à la douleur liée à des causes externes telles que les traumatismes, les accidents et les automutilations, alors qu'ils rapportent une augmentation de la perception douloureuse pour les causes internes telles que les douleurs abdominales et les céphalées. Les signes de douleurs les plus fréquents sont la modification de l'expression faciale et une vocalisation (i.e, grognement, cris). La source principale de douleurs est gastro-intestinale. Toutefois, ces observations faites dans le syndrome de Rett n'ont pas été effectuées dans le syndrome FOXG1.

Des études sur la base de questionnaires parentaux permettront à long terme de mieux définir la perception douloureuse dans les syndromes FOXG1.

3.1.5.9 Etat de santé général et qualité de vie dans les syndromes FOXG1

Aucune étude ne porte sur la qualité de vie et l'évaluation de la santé générale dans le syndrome FOXG1. Des données sont en revanche disponibles dans le syndrome de Rett. Elles ont été obtenues par le biais de questionnaires familiaux ou d'entretiens téléphoniques semi-structurés.

Dix items ont été identifiés comme indicateurs de santé générale : 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 et environnement naturel.

D'autres ont utilisé le questionnaire Child Health Questionnaire 50 (CHQ-PF50) qui représente un des outils de mesure les plus fiables.

Selon les aidants, les principales sources d'altération de la qualité de vie sont le stress émotionnel, la dépendance, l'altération de la dynamique familiale.

Des études sur la base de questionnaires parentaux permettraient d'explorer l'état de santé général et la qualité de vie dans les syndromes FOXG1.

3.1.6 Recherche de contre-indications au traitement

Il n'existe aucune contre-indication spécifique aux médicaments dans les syndromes FOXG1. Cependant, la vulnérabilité des patients doit faire discuter de manière approfondie le rapport bénéfice-risque de chaque prescription médicamenteuse. Une prudence particulière doit par ailleurs être apportée aux traitements connus pour leurs effets dépresseurs respiratoires : benzodiazépines, morphiniques ou dérivés, certains anti-épileptiques.

3.1.7 Annonce du diagnostic et information du patient et de ses parents

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

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

L'annonce est faite par le médecin qui a fait le diagnostic et qui a prescrit l'analyse génétique. La disponibilité du psychologue du service sera requise.

L'information de la famille doit porter sur :

- l'histoire naturelle et le pronostic des syndromes *FOXG1*, sur les traitements prescrits, leurs effets indésirables possibles
- la nécessité d'un suivi régulier et sur la planification des examens, du suivi de la maladie ou au dépistage des complications éventuelles.

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

3.1.8 Conseil génétique

Une consultation de génétique pour le couple des parents est indispensable, plutôt un peu à distance de l'annonce (sauf si une nouvelle grossesse est en cours chez la maman). Dans la quasi-totalité des cas, le conseil génétique est rassurant car il s'agit d'une anomalie survenue *de novo*, c'est-à-dire accidentellement. Le risque de récurrence pour le couple des parents est alors celui (faible) de la mosaïque germinale. Pour une nouvelle grossesse, un diagnostic prénatal sur cellules fœtales (réalisé à partir d'une biopsie de villosités chorionales ou d'une amniocentèse en fonction du terme de la grossesse) pourra être proposé. Il n'y a pas de risque pour les autres apparentés du patient (frères et sœurs, oncles et tantes...). Le risque pourrait être plus important dans le cas d'une mosaïque somatique confirmée chez un des deux parents, ou dans le cas d'un remaniement chromosomique complexe chez un des parents, mais ces situations sont exceptionnelles.

Le conseil génétique est similaire dans le cas de la délétion du gène *FOXG1/14q12* ou de la duplication *FOXG1/14q12*, sauf en cas de parent porteur d'un remaniement chromosomique ayant pu favoriser la survenue de la délétion/duplication *FOXG1*. Dans ce dernier cas, le risque de récurrence est plus important et dépend du type de remaniement impliqué.

3.2 Prise en charge thérapeutique

3.2.1 Objectifs

Les objectifs de la prise en charge sont ceux de la prise en charge de tout patient porteur d'un polyhandicap.

- Suivi et prise en charge du retard du développement et du polyhandicap
- Suivi et prise en charge des mouvements anormaux (dyskinésie, stéréotypies, dystonie)
- Suivi et traitement de l'épilepsie et des phénomènes paroxystiques non épileptiques
- Surveillance, prévention et traitement des complications orthopédiques
- Suivi et traitement de l'encombrement respiratoire et anticipation des décompensations
- Suivi des troubles nutritionnels et digestifs (reflux gastro-oesophagien, constipation) et adaptation thérapeutique
- Surveillance, prévention et traitement des complications bucco-dentaires (bruxisme, caries)
- Prévention et traitement de la fragilité osseuse et fractures
- Mise en place d'une éducation thérapeutique de la famille pour le patient
- Prise en charge globale du patient et de sa famille
- Suivi psychologique (anxiété, pleurs) et adaptation thérapeutique du patient
- Suivi psychologique de la famille si nécessaire
- Suivi social

3.2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale de la maladie repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un neuropédiatre (ou MPR ou neurologue à l'âge adulte) du centre de référence ou de compétences.

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

3.2.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique¹ et autre)

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

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

Il est rappelé que la prescription de la spécialité est possible², en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a (ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

Dans ce cas :

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

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée³.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁴.

3.2.3.1 Objectifs principaux

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

3.2.3.2 Les traitements ou prises en charge

3.2.3.2.1 Rééducation neuromotrice – prise en charge du polyhandicap

La prise en charge est élaborée au cas par cas, en étroite concertation avec la famille, et les objectifs doivent être rediscutés régulièrement. Cette prise en charge précoce peut faire appel à différents professionnels dans le cadre de programmes d'éducation spécialisée comportant : kinésithérapie, psychomotricité, intégration « sensorielle » spécifique, orthophonie. La plupart des patients atteints de

¹ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

² Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

³ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

⁴ Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

syndrome *FOXG1* étant non marchants, le but de la rééducation neuromotrice est de (I) lutter contre les déformations les plus fréquentes, luxation de hanche et scoliose, (II) préserver la station assise confortable et sans douleur, et la verticalisation.

- La kinésithérapie motrice **active** vise à limiter l'atrophie musculaire et à favoriser le développement musculaire et les acquisitions motrices : changement de position, station assise, déambulation au sol, transferts, station debout et marche . La kinésithérapie **passive** vise à lutter contre les rétractions musculo-tendineuses. L'accompagnement dans les changements de posture en cas d'immobilisation a pour but de favoriser l'acquisition d'un schéma corporel d'ensemble ou d'aider à le rétablir et de lutter contre les escarres. Les massages peuvent avoir un rôle relaxant. La balnéothérapie a pour but de favoriser le mouvement et la posture en limitant les effets de la pesanteur. La kinésithérapie est aussi souvent prescrite pour les suites opératoires (scoliose, luxation de hanche) pour aider à la verticalisation, préserver l'autonomie dans les changements de position, les transferts et la marche, quand ils sont obtenus.
- La psychomotricité permet de compléter le travail de contrôle postural et des changements de position (allongé, assis, debout), la dissociation et l'utilisation des mains et la lutte contre les stéréotypies.

D'autres techniques peuvent être complémentaires de ces prises en charge

- La musicothérapie a pour but de développer la partie non verbale de la communication.
- L'équithérapie a pour but de développer un travail sensoriel sur la posture et le maintien en lien avec l'animal.
- L'ostéopathie permet de soulager certains troubles fonctionnels.

Les appareillages ont pour but de diriger la croissance du squelette en rééquilibrant la posture. L'appareillage est prescrit en accord avec les parents, à l'issue d'un bilan orthopédique, et doit être contrôlé et validé par le prescripteur. Ce dernier doit travailler étroitement avec l'orthoprothésiste. Les appareillages comprennent principalement le corset-siège, les orthèses anti-équien et les corsets pour corriger la scoliose. D'autres appareillages sont couramment prescrits : orthèses de coude, verticalisateur, matelas moulé, orthèses de posture d'extension de genoux nocturnes statiques. Les appareillages sont régulièrement évalués à la recherche de signes de mauvaise tolérance (escarres) et adaptés à la croissance de l'enfant.

Les appareillages sont ceux prescrits dans le contexte de polyhandicap et comprennent principalement :

- Les orthèses de posture, contribuant avec la kinésithérapie à limiter la survenue ou la progression de rétractions tendino-musculaires gênantes et la dysplasie cotyloïdienne avec risque de luxation de hanche.

Les orthèses de posture aux membres inférieurs les plus fréquentes sont destinées à éviter ou limiter une déformation des chevilles et pieds en équien, à limiter une limitation de l'extension ou flessum de genou. Un matelas moulé peut permettre des postures hanches et genoux. Aux membres supérieurs, les orthèses de posture peuvent aider à limiter flessum de coude et poignet.

Le port des orthèses de posture est généralement conseillé la nuit afin de ne pas gêner la fonction des enfants et adolescents. Ces orthèses sont moins souvent conservées ou mises en place à l'âge adulte, après la fin de croissance.

- Le siège moulé, permet, outre une posture des hanches en abduction, une station assise stable et confortable lors d'une mauvaise tenue du tronc et de la tête. Il peut être inclinable en arrière en cas de fatigabilité et adapté sur une base roulante ou un fauteuil roulant. Une tablette amovible peut être adjointe. La station assise ainsi favorisée facilite l'interaction avec l'entourage et les acquisitions tant de communication que de fonction des membres supérieurs et facilite la prise des repas.

- Des aides à la verticalisation, avec verticalisateur statique, ou bien dynamique si potentiel de déambulation avec contrôle du bassin inadéquat (flèche ou motilo).

- **Le choix de fauteuil roulant manuel adapté, choix de matériel au domicile** facilitant l'accompagnement des parents (lit médicalisé, assise dans la baignoire, assise pour toilettes, ...) et une réflexion sur les

aménagements au domicile pouvant inclure des travaux avec demande de financement par le dossier MDPH, sont du domaine de l'**ergothérapeute**.

Les prises en charge en kinésithérapie et en orthophonie sont remboursées en libéral. Les autres prises en charge rééducatives ne le sont pas (ergothérapie, psychomotricité, psychologue, ...) mais sont accessibles soit avec l'intégration d'une structure médico-sociale soit via l'allocation enfant handicapée allouée suite au dossier MDPH.

3.2.3.2.1.2 *La rééducation de l'oralité – orthophonie*

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

3.2.3.2.1.3 *Education à la communication non verbale*

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

3.2.3.2.1.4 *Traitement médicamenteux des mouvements anormaux*

La dystonie, la choréoathétose et la dyskinésie/hyperkinésie sont classiquement résistantes à la majorité des traitements médicamenteux. Le tableau 1 (Annexe) reprend les différents traitements utilisés en routine dans la dyskinésie de l'enfant dans une situation de paralysie cérébrale, qui constitue un modèle possible de prise en charge des mouvements anormaux dans le syndrome *FOXG1*.

La **trihexyphenidyl (Artane)** est un traitement utilisé de longue date chez l'adulte et plus récemment chez l'enfant avec une efficacité démontrée dans la dystonie liée à la paralysie cérébrale. Il s'agit d'un traitement anticholinergique d'action centrale qui permet de réduire la dystonie chez certains enfants. La présence de synapses cholinergiques dans les ganglions de la base suggère qu'elles constituent une cible de la trihexyphenidyl, mais le mécanisme d'action de son effet sur la dystonie n'est pas connu. Certains auteurs discutent un potentiel effet aggravant de la trihexyphenidyl sur la choréoathétose.

La tétrabenazine (Xénazine) est un dérivé synthétique de la benzylquinolizine qui entraîne une déplétion en dopamine et en autres monoamines au niveau du système nerveux central. Il a une AMM en France pour la chorée de Huntington et l'hémiballisme, et est utilisé hors AMM pour les tics, les dyskinésies tardives, les chorées, les myoclonies et les stéréotypies de l'enfant. Notre expérience suggère une efficacité supérieure à la trihexyphenidyl dans les dyskinésies/hyperkinésies du syndrome *FOXG1*, mais son efficacité n'est pas prouvée. Les doses utilisées dans les études chez l'enfant et chez l'adulte s'échelonnent de 6.25 mg à 300 mg (0.5 mg/kg/j – 5 mg/kg/j sans dépasser 100 mg/j chez l'enfant). Il est recommandé de commencer à de faibles doses par jour puis d'augmenter par palier de 12.5 mg par semaine. Bien que les comprimés soient sécables, on recommande de débiter à toutes petites doses 0.5 mg/kg/j en faisant une préparation magistrale. Souvent ces enfants ont un petit poids (15-23 kg et ce traitement débuté à 12.5 mg/j peut être très mal toléré, alors qu'en débutant à petite dose qu'on augmente à 0.5 mg/kg/j par semaine à 15 jours, on obtient une bonne tolérance et une certaine efficacité. Pour les doses supérieures à 37.5 mg, il est recommandé de le donner en 3 prises. La dose maximale recommandée est de 100 mg chez l'enfant.

Le baclofène, un agoniste GABA-B utilisé pour la spasticité, est le traitement le plus communément utilisé mais son efficacité est relativement faible.

Les benzodiazépines sont également communément utilisées mais leurs effets secondaires sur l'éveil et l'hypersalivation limitent leur utilisation.

La L-Dopa a montré son efficacité chez quelques cas de syndrome *FOXG1*.

Enfin, par analogie à la dyskinésie liée à la paralysie cérébrale, **la carbamazépine** ou **l'amantadine** pourraient être proposées.

Aucune expérience n'a été rapportée concernant l'utilisation de la toxine botulinique, des injections intrathécales de baclofène ou de la stimulation cérébrale profonde.

3.2.3.2.1.5 Troubles du comportement

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

3.2.3.2.1.6 Troubles du sommeil

Des évaluations du sommeil (agenda de sommeil +/- actimétrie) et des polysomnographies, lorsqu'elles sont nécessaires, permettent une prise en charge individuelle. Le traitement est basé sur l'instauration des règles d'hygiène du sommeil, sur l'utilisation de la luminothérapie en cas de troubles du rythme veille-sommeil et l'utilisation de la mélatonine. Les médicaments psychotropes (neuroleptiques) sont aussi souvent utilisés pour le traitement des troubles du sommeil, bien qu'ils présentent un risque de dyskinésie tardive.

3.2.3.2.1.7 Traitement de l'épilepsie

Il n'y a pas de recommandation de traitement pour l'épilepsie spécifique aux syndromes *FOXG1*. Le choix du traitement dépend du type de crises principalement rapporté par la famille. Dans les cas de pharmacorésistance (résistance au delà de la seconde ligne de traitement), des polythérapies sont parfois envisagées en essayant de maintenir essentiellement des bithérapies et en évitant tout « sur-traitement ». L'objectif de traitement en cas de pharmacorésistance doit avant tout se focaliser sur la qualité de vie et les conséquences des crises épileptiques sur la vie quotidienne, plus que sur leur nombre.

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

Le régime cétoène et la stimulation du nerf vague n'ont jamais été étudiés dans le syndrome *FOXG1*.

3.2.3.2.1.8 Prévention et traitement de la dénutrition

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

Par ailleurs, ce régime doit être d'emblée enrichi en calcium en prévention de la fragilité osseuse. En cas de dénutrition sévère (IMC < 3^e percentile) malgré un régime hypercalorique, ou de fausses-routes associées à des pneumopathies de déglutition, une nutrition entérale par gastrostomie est alors discutée avec comme objectif une amélioration de la qualité de vie de l'enfant et de sa famille. Cette proposition fait l'objet d'une concertation pluridisciplinaire.

3.2.3.2.1.9 Prévention et traitement de la fragilité osseuse

Dès le diagnostic, tout enfant/adulte atteint du syndrome *FOXG1* doit avoir une supplémentation par Vitamine D (une ampoule 100 000 UI tous les 3 mois ou l'équivalent en dose quotidienne soit 1 200 UI/jour).

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

Enfin, il faut assurer un développement pubertaire de qualité.

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

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

3.2.3.2.1.10 *Traitement du reflux gastro-oesophagien*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2.3.2.1.12 *Traitements chirurgicaux*

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

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

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

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

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

Les actes, produits ou prestations non remboursés doivent également être signalés dans le PNDS. Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁵.

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

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

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

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

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

Les programmes d'éducation thérapeutique des enfants atteints d'un polyhandicap et des syndromes *FOXG1* plus spécifiques sont en cours d'élaboration et reposent sur des outils adaptés aux besoins et aux attentes des parents, grands-parents, fratrie et aidants qui les accompagnent au quotidien.

Ses objectifs sont d'aider la famille à :

- comprendre la maladie
- comprendre les traitements, leurs effets indésirables éventuels et les précautions à prendre
- savoir agir et réagir au quotidien face à des situations particulières, en particulier la gestion des mouvements anormaux et des troubles du comportement
- éviter certaines complications

⁵ Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

- maîtriser les gestes techniques (aspiration de mucosités, manœuvres de désencombrement, alimentation, installation, gestion des mouvements anormaux) liés à la prise en charge de la maladie.

Les thèmes proposés pour l'ETP concernent des symptômes spécifiques associés aux syndromes *FOXG1*. Chaque parcours étant différent, le patient doit être au cœur des préoccupations et mis au centre du dispositif. La priorisation des besoins et des compétences à acquérir sont évalués en fonction de chaque patient et selon la sévérité de l'état clinique.

La conception d'un programme ETP est centrée sur les besoins et les réalités du patient dans le cas de comorbidités et de polyopathologies telles qu'on peut les retrouver dans les syndromes *FOXG1*.

3.3 Recours aux associations de patients

Les associations de personnes malades sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent.

Elles sont aussi une source d'informations non négligeable et permettent aux patients et à leur entourage de se sentir moins seuls en leur offrant la possibilité d'échanger avec d'autres personnes se trouvant dans la même situation de donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne. Elles concourent à renforcer et aider l'accompagnement du patient en collaboration avec les centres de référence et de compétences, avec le soutien de la filière.

Les coordonnées des associations sont données systématiquement aux familles mais la décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.

Association FOXG1 France

Adresse : 1002 Avenue du Pont Trinquat - 34070 Montpellier

Contact : contact@foxg1france.fr

Tél : 06 18 20 30 28

Site : <http://foxg1france.fr/>

3.4 Suivi

3.4.1 Objectifs

Il n'existe pas de traitement curatif spécifique au syndrome *FOXG1*.

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

3.4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

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

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

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

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

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital. Ces professionnels sont médicaux, paramédicaux et psychologues. Tous les professionnels travaillent conjointement avec le médecin référent.

Ces patients peuvent être accueillis dans des lieux de vie adaptés où ils bénéficient d'une prise en charge pluridisciplinaire : CAMSP, SESSAD, IMP, IME, EEAP, MAS, FAM et toute structure intervenant auprès de l'enfant ou de l'adulte.

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

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

3.4.3 Rythme et contenu des consultations

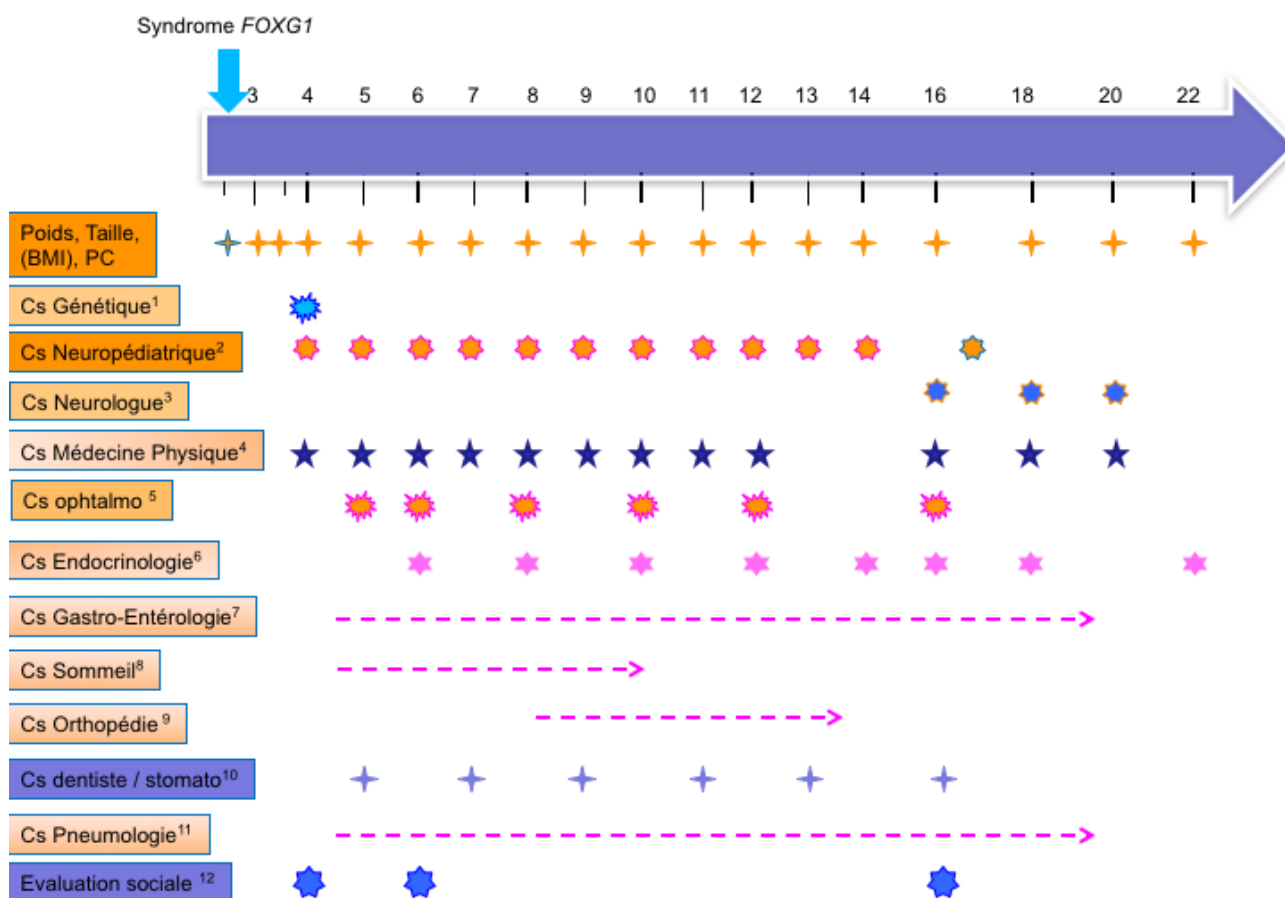


Figure : La grande flèche mauve indique l'âge de l'enfant (en années) au cours du suivi. L'âge au diagnostic du syndrome FOXG1

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

(1) La consultation de génétique est ponctuelle pour permettre l'identification de la mutation FOXG1 et faire le conseil génétique et doit être répétée en cas de nouvelle grossesse (ou s'il s'agit du médecin référent coordonnant la prise en charge).

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

(3). La transition doit être abordée à partir de 13-14 ans.

Elle comprend systématiquement :

- Examen neurologique avec recherche de déformations orthopédiques précoces (équino, scoliose, cyphose, asymétrie du bassin, luxation de hanche)
- Evaluation de l'intensité des mouvements anormaux et des stéréotypies : dans la bouche (majoration du reflux)
- Evaluation des crises d'épilepsie et EEG de sieste si nécessaire
- Evaluation des troubles du comportement : cris, agitation
- Dépistage des troubles de l'endormissement, des réveils nocturnes et de l'inversion du rythme veille-sommeil, troubles respiratoires diurnes ou nocturnes (ronflement, apnées)
- Recherche de régurgitations, difficultés alimentaires, pleurs fréquents, constipation
- Recherche de fausses-routes, pneumopathies de déglutition et/ou encombrement chronique.

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

(5) La consultation ophtalmologique est indispensable : elle vise à étudier la poursuite oculaire, l'oculomotricité, la recherche d'un strabisme (exotropie, ésoptropie), un trouble oculomoteur intermittent (exophorie, ésoptropie, insuffisance de convergence), étudier la réfraction (nombreuses anomalies) et faire un examen du fond d'œil.

(6) La consultation en endocrinologie ou rhumatologie est systématique à partir de l'âge de 6 ans afin de dépister une ostéoporose. Elle comporte une évaluation diététique des apports nutritionnels et en calcium, un bilan phosphocalcique (sang et urine) et une ostéodensitométrie en fonction des données cliniques (fractures pathologiques, douleurs/inconfort lors des mobilisations et transferts,...).

(7) La consultation en gastro-entérologie pédiatrique n'est pas systématique. Il est souhaitable qu'elle s'inscrive dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire. L'avis du gastro-entérologue est justifié en cas de :

- a) stagnation pondérale +++ > 6 mois et dénutrition sévère
- b) reflux gastro-œsophagien résistant aux IPP
- c) fausses-routes et/ou complications respiratoires faisant discuter une gastrostomie percutanée
- d) constipation résistante aux traitements usuels.

En cas d'initiation du suivi en gastro-entérologie pédiatrique, il convient de revoir l'enfant tous les 6 mois. Aucun examen complémentaire n'est obligatoire dans le cadre de la consultation. Le TOGD et la fibroscopie sont discutés au cas par cas.

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

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

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

(11) La consultation en pneumologie pédiatrique n'est pas systématique. Il est souhaitable qu'elle s'inscrive dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire. L'avis du pneumologue est justifié en cas de :

- a) pneumopathies de déglutition à répétition (n>2)
- b) encombrement chronique résistant au traitement par IPP
- c) discussion d'appareillage de désencombrement ou autres thérapeutiques.

En cas d'initiation du suivi en pneumologie pédiatrique, il convient de revoir l'enfant tous les 6 mois.

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

3.4.4 Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont indiqués sur orientation clinique.

Le dosage des antiépileptiques n'est pas systématique en cas de contrôle des crises. En revanche, en cas d'aggravation des crises sous traitement, certains dosages médicamenteux (dépakinémie, tégrétolémie) peuvent permettre d'ajuster le dosage. A l'inverse, en cas de signes cliniques (neurologiques et extra-neurologiques anormaux) sous antiépileptiques, il convient de faire le dosage des antiépileptiques à la recherche d'un surdosage.

Le bilan biologique est recommandé de façon annuelle

- Ferritinémie, Numération Formule Sanguine,
- Albumine, Préalbumine, Protidémie, Ionogramme sanguin, Créatinine
- 25 OH, Vitamine D, Calcium, Phosphore, Phosphatase Alcaline, Calciurie et Créatininurie sur une miction (avec calcul du ratio calcium/créatinine)

Si l'IMC < 25^e centile ou en cas de prise d'antiépileptiques, le bilan biologique doit être complété avec un dosage d'acide folique et de vitamine B12.

Si le patient reçoit plus de 50% de ses apports caloriques par voie entérale (sonde entérale ou gastrostomie) :

- Ferritinémie, Numération Formule Sanguine,
- Protidémie, Ionogramme sanguin, Urée, Créatinine,
- Bilan hépatique complet,
- 25 OH, Vitamine D, Calcium, Phosphore, Phosphatase Alcaline, Magnésium Calciurie, Créatininurie sur une miction (avec calcul du ration calcium/créatinine).

Annexes

Annexe 1 Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Nadia Bahi-Buisson, Centre de référence de Déficience intellectuelles de causes rares (APHP, Necker Enfants Malades)

Ce travail a été soutenu par Elisabeth Célestin, coordinatrice Parcours de Santé en coordination avec Anne Hugon, chargée de projets PNDS pour la filière DéfiScience.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Nadia Bahi-Buisson, neuropédiatre, Paris, CRMRI DI Paris Necker

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Alessandro Amaddeo, pneumologue pédiatre, Paris
- Elisabeth Célestin, assistante parcours de santé, Paris, CRMRI DI Paris Necker
- Dr Marie Hully, neuropédiatre, Paris, CRMRI DI Paris Necker
- Pr Mathieu Milh, neuropédiatre, Marseille, CRMRI DI et CRMRI Epilepsies Rares
- Pr Christophe Philippe, généticien biologiste, Dijon, CRMRI CLAD Est
- Pr Agathe Roubertie, neuropédiatre, Montpellier, CRMRI DI Montpellier
- Dr Elise Schaefer, généticien clinicien, Strasbourg, CRMRI CLAD Est
- Dr Joseph Toulouse, neuropédiatre, Lyon

Groupe de lecture

- Pr Stéphane Auvin, neuropédiatre, Paris, CRMRI Epilepsies Rares
- Pr Thierry Bienvenu, généticien biologiste, Paris
- Camille Compte, assistante sociale, Paris
- Pr Delphine Héron, généticienne, Paris, CRMRI DI Paris Salpêtrière
- Dr Sébastien Moutton, Dijon, CRMRI CLAD Est
- Pr Nicole Philip, CRMRI CLAD Sud Est
- Dr François Rivier, neuropédiatre, Montpellier, CRMRI DI Montpellier
- Pr Emmanuel Roze, neurologue, Paris (mouvement anormal)
- Dr Delphine Verollet, médecine physique et réadaptation, Garches

Membres ou consultants spécialistes hors sites

- Dr Isabelle Fontaine, médecin généraliste en IME, Ile de France
- Association FOXP1 France
 - Dr Jean Gaschignard, pédiatre, Paris
 - Sandrine Raynal, Présidente de l'Association

Déclarations d'intérêt

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

Annexe 2 Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence

Promoteur du PNDS - Centre de référence constitutif des Déficiences intellectuelles de causes rares

Médecin coordonnateur : Pr Nadia Bahi Buisson, Centre de référence « Centre Rett & polyhandicap »

AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades - 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Tél : 01 42 19 26 61

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

Centre de référence coordonnateur des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Médecin coordonnateur : Pr Delphine Héron, Génétique Clinique

AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière - Département de génétique et cytogénétique

47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13

Tél : 01 42 16 13 87

Contact : anne.faudet@psl.aphp.fr

Centres de référence constitutifs des Déficiences intellectuelles de causes rares

CR constitutif	APHM Marseille	Pr Mathieu Milh
CR constitutif	APHP Trousseau, Paris	Pr Thierry Billette de Villemeur
CR constitutif	APHP Necker, Paris	Pr Nadia Bahi Buisson
CR constitutif	APHP Necker, Paris	Dr Marlène Rio
CR constitutif	APHP Robert Debré, Paris	Dr David Germanaud
CR constitutif	CHRU Brest	Dr Sylviane Peudennier
CR constitutif	CHU Dijon	Pr Christel Thauvin
CR constitutif	CHU Rennes	Dr Laurent Pasquier
CR constitutif	CHU Strasbourg	Dr Salima El Chehadeh
CR constitutif	HCL Lyon	Pr Vincent Des Portes

Centres de compétences des Déficiences intellectuelles de causes rares

Centre Compétence	APHP Kremlin Bicêtre, Paris	Dr Anya Rothenbuhler Pen
Centre Compétence	CHU Amiens	Pr Patrick Berquin
Centre Compétence	CHU Besançon	Pr Lionel Van Maldergem
Centre Compétence	CHU Bordeaux	Pr Cyril Goizet
Centre Compétence	CHU Lille	Dr Audrey Riquet
Centre Compétence	CHU Montpellier	Dr Pierre Meyer
Centre Compétence	CHU Nancy	Dr Bruno Leheup
Centre Compétence	CHU Nantes	Dr Bertrand Isidor
Centre Compétence	CHU Nice	Dr Fabienne Giuliano
Centre Compétence	CHU Pointe à Pitre	Dr Marilyn Lackmy Port Lis
Centre Compétence	CHU Reims	Pr Nathalie Bednarek
Centre Compétence	CHU Toulouse	Dr Caroline Karsenty
Centre Compétence	CHU Tours	Pr Annick Toutain

DéfiScience - Filière nationale de santé maladies rares du développement cérébral et déficiences intellectuelles

Animateur : Pr Vincent Des Portes

Tél : 04 27 85 54 58

Contact : ghe.defiscience@chu-lyon.fr

Site : <http://www.defiscience.fr/filiere/>

Annexe 3 Tableaux

1/ Médicaments utilisés dans la dyskinésie et choréo-athétose de la paralysie cérébrale

	Mécanisme d'action	Dystonie	Chorée	Effets secondaires
Agoniste dopaminergique (levodopa)	Augmente l'activité de la dopamine	Utilisé		Nausée, hypotension orthostatique, constipation
Anticholinergique (trihexiphenidyl)	Bloque les récepteurs cholinergiques muscariniques	Utilisé		Confusion, somnolence, vision floue, hallucinations, rétention urinaire, majoration de la chorée
Benzodiazépines (diazépam, clonazépam)	Augmente l'inhibition GABA-A	Utilisé	Utilisé	Sédation, confusion, dépression, ataxie, dépendance
Agonistes des récepteurs GABA-B (baclofène)	Augmente l'activité du récepteur GABA-B	Utilisé		Majoration de la chorée, incontinence, sédation, bouche sèche, hyperglycémie
Antagonistes dopaminergiques (halopéridol)	Antagonistes des récepteurs à la dopamine D2, D3, D4 et des récepteurs à la sérotonine		Utilisé	Hypotension, sédation, allongement du QT (risque de torsades de pointes), syndrome extrapyramidal en cas de surdosage
Bloqueurs des monoamines (tétrabenazine)	Inhibe le transport vésiculaire, entraînant une diminution de la recapture des monoamines dans la fente synaptique et une déplétion du stockage des monoamines	Utilisé	Utilisé	Somnolence, parkinsonnisme, dépression, insomnie, anxiété, akathisie
Bloqueur des canaux sodiques et calciques voltage dépendants (carbamazépine)	Bloque les canaux sodiques voltage dépendants	Utilisé		Neutropénie, thrombopénie
Bloqueur des canaux calciques (lévétiracétam)	Se fixe sur une protéine de la vésicule synaptique et inhibe les canaux calciques présynaptiques, entraînant une réduction de la libération de neurotransmetteurs		Utilisé	Somnolence, apathie, céphalée

2/ Evaluation nutritionnelle

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

Mesures anthropométriques et autres évaluations cliniques
1/ Mesures du poids et de la taille systématiques dans l'examen clinique
2/ un IMC > 25ème centile dans la population générale est une bonne cible en pratique clinique
3/ Les mesures de poids et de taille doivent être reportées autant que possible sur des courbes standards
4/ Un examen bucco-dentaire pour évaluer la bonne santé bucco-dentaire des patients est nécessaire en raison de son impact sur la prise alimentaire
5/ Bilan biologique recommandé <ul style="list-style-type: none">Ferritine, Numération Formule Sanguine, Albumine, Préalbumine, Protidémie, Ionogramme sanguin, Créatinine25 OH, Vitamine D, Calcium, Phosphore, Phosphatase Alcaline, Calciurie et Créatininurie sur une miction (avec calcul du ration calcium/créatinine) Si l'IMC < 25th centile ou prise d'antiépileptiques <ul style="list-style-type: none">Vitamine B12 et folate
6/ Si le patient reçoit plus de 50% de ses apports caloriques par voie entérale (sonde entérale ou gastrostomie) <ul style="list-style-type: none">Ferritine, Numération Formule SanguineProtidémie, Ionogramme sanguin, Urée, Créatinine,Bilan hépatique complet25 OH, Vitamine D, Calcium, Phosphore, Phosphatase Alcaline, Magnésium, Calciurie et Créatininurie sur une miction (avec calcul du ration calcium/créatinine)Vitamine B12 et folate

Evaluation des moyens pour augmenter les apports caloriques
1/ L'évaluation des besoins nutritionnels doit être réalisée de façon individuelle et adaptée à chaque patient
2/ Le meilleur indicateur des besoins caloriques peut être déduit en comparant les apports caloriques actuels et plusieurs mesures de croissance
3/ Si le patient est en dessous du poids attendu pour l'âge, augmenter les apports caloriques jusqu'à ce que le poids cible soit atteint
4/ Pour augmenter les calories, donner de fréquents snacks de suppléments nutritionnels hypercaloriques

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

Annexe 4 Bibliographie

Diagnostic clinique et moléculaire du syndrome FOXP1

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.

Mitter, D., M. Pringsheim, M. Kaulisch, K. S. Plumacher, S. Schroder, R. Warthemann, R. Abou Jamra, M. Baethmann, T. Bast, H. M. Buttel, J. S. Cohen, E. Conover, C. Courage, A. Eger, A. Fatemi, T. A. Grebe, N. S. Hauser, W. Heinritz, K. L. Helbig, M. Heruth, D. Huhle, K. Hoft, S. Karch, G. Kluger, G. C. Korenke, J. R. Lemke, R. E. Lutz, S. Patzer, I. Prehl, K. Hoernagel, K. Ramsey, T. Rating, A. Riess, L. Rohena, M. Schimmel, R. Westman, F. M. Zech, B. Zoll, D. Malzahn, B. Zirn and K. Brockmann (2017). "FOXP1 syndrome: genotype-phenotype association in 83 patients with FOXP1 variants." *Genet Med*.

Krishnaraj, R., G. Ho and J. Christodoulou (2017). "RettBASE: Rett syndrome database update." *Hum Mutat* **38**(8): 922-931.

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

Bahi-Buisson, N., J. Nectoux, B. Girard, H. Van Esch, T. De Ravel, N. Boddaert, P. Plouin, M. Rio, Y. Fichou, J. Chelly and T. Bienvenu (2010). "Revisiting the phenotype associated with FOXP1 mutations: two novel cases of congenital Rett variant." *Neurogenetics* **11**(2): 241-249.

Philippe, C., D. Amsallem, 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.

Mencarelli, M. A., A. Spanhol-Rosseto, R. Artuso, D. Rondinella, R. De Filippis, N. Bahi-Buisson, J. Nectoux, R. Rubinsztajn, T. Bienvenu, A. Moncla, B. Chabrol, L. Villard, Z. Krumina, J. Armstrong, A. Roche, M. Pineda, E. Gak, F. Mari, F. Ariani and A. Renieri (2010). "Novel FOXP1 mutations associated with the congenital variant of Rett syndrome." *J Med Genet* **47**(1): 49-53.

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.

Zhang, Q., J. Wang, J. Li, X. Bao, Y. Zhao, X. Zhang, L. Wei and X. Wu (2017). "Novel FOXP1 mutations in Chinese patients with Rett syndrome or Rett-like mental retardation." *BMC Med Genet* **18**(1): 96.

Harada, K., M. Yamamoto, Y. Konishi, K. Koyano, S. Takahashi, M. Namba and T. Kusaka (2018). "Hypoplastic hippocampus in atypical Rett syndrome with a novel FOXP1 mutation." *Brain Dev* **40**(1): 49-52.

Das, D. K., V. Jadhav, V. C. Ghattargi and V. Udani (2014). "Novel mutation in forkhead box G1 (FOXP1)

gene in an Indian patient with Rett syndrome." *Gene* **538**(1): 109-112.

Le Guen, T., N. Bahi-Buisson, J. Nectoux, N. Boddaert, Y. Fichou, B. Diebold, I. Desguerre, F. Raqbi, V. C. Daire, J. Chelly and T. Bienvenu (2011). "A FOXP1 mutation in a boy with congenital variant of Rett syndrome." *Neurogenetics* **12**(1): 1-8.

Diagnostic clinique et moléculaire du syndrome FOXP1 plus « délétion 14q12 »

Ellaway, C. J., G. Ho, E. Bettella, A. Knapman, F. Collins, A. Hackett, F. McKenzie, A. Darmanian, G. B. Peters, K. Fagan and J. Christodoulou (2013). "14q12 microdeletions excluding FOXP1 give rise to a congenital variant Rett syndrome-like phenotype." *Eur J Hum Genet* **21**(5): 522-527.

Allou, L., S. Julia, D. Amsallem, S. El Chehadeh, L. Lambert, J. Thevenon, Y. Duffourd, A. Saunier, P. Bouquet, S. Pere, A. Moustaine, L. Ruaud, V. Roth, P. Jonveaux and C. Philippe (2017). "Rett-like phenotypes: expanding the genetic heterogeneity to the KCNA2 gene and first familial case of CDKL5-related disease." *Clin Genet* **91**(3): 431-440.

Santen, G. W., Y. Sun, A. C. Gijbbers, A. Carre, M. Holvoet, A. Haeringen, S. A. Lesnik Oberstein, A. Tomoda, H. Mabe, M. Polak, K. Devriendt, C. A. Ruivenkamp and E. K. Bijlsma (2012). "Further delineation of the phenotype of chromosome 14q13 deletions: (positional) involvement of FOXP1 appears the main determinant of phenotype severity, with no evidence for a holoprosencephaly locus." *J Med Genet* **49**(6): 366-372.

Perche, O., G. Haddad, A. Menuet, P. Callier, M. Marcos, S. Briault and B. Laudier (2013). "Dysregulation of FOXP1 pathway in a 14q12 microdeletion case." *Am J Med Genet A* **161A**(12): 3072-3077.

Papa, F. T., M. A. Mencarelli, R. Caselli, E. Katzaki, K. Sampieri, I. Meloni, F. Ariani, I. Longo, A. Maggio, P. Balestri, S. Grosso, M. A. Farnetani, R. Berardi, F. Mari and A. Renieri (2008). "A 3 Mb deletion in 14q12 causes severe mental retardation, mild facial dysmorphism and Rett-like features." *Am J Med Genet A* **146A**(15): 1994-1998.

Alosi, D., L. L. Klitten, M. Bak, H. Hjalgrim, R. S. Moller and N. Tommerup (2015). "Dysregulation of FOXP1 by ring chromosome 14." *Mol Cytogenet* **8**: 24.

Kumakura, A., S. Takahashi, K. Okajima and D. Hata (2014). "A haploinsufficiency of FOXP1 identified in a boy with congenital variant of Rett syndrome." *Brain Dev* **36**(8): 725-729.

Shoichet, S. A., S. A. Kunde, P. Viertel, C. Schell-Apacik, H. von Voss, N. Tommerup, H. H. Ropers and V. M. Kalscheuer (2005). "Haploinsufficiency of novel FOXP1B variants in a patient with severe mental retardation, brain malformations and microcephaly." *Hum Genet* **117**(6): 536-544.

Jacob, F. D., V. Ramaswamy, J. Andersen and F. V. Bolduc (2009). "Atypical Rett syndrome with selective FOXP1 deletion detected by comparative genomic hybridization: case report and review of literature." *Eur J Hum Genet* **17**(12): 1577-1581.

Fryssira, H., E. Tsoutsou, S. Psoni, S. Amenta, T. Liehr, E. Anastasakis, C. Skentou, A. Ntouflia, I. Papoulidis, E. Manolagos and N. Chaliasos (2016). "Partial monosomy14q involving FOXP1 and NOVA1 in an infant with microcephaly, seizures and severe developmental delay." *Mol Cytogenet* **9**: 55.

Takagi, M., G. Sasaki, T. Mitsui, M. Honda, Y. Tanaka and T. Hasegawa (2013). "A 2.0 Mb microdeletion in proximal chromosome 14q12, involving regulatory elements of FOXP1, with the coding region of FOXP1 being unaffected, results in severe developmental delay, microcephaly, and hypoplasia of the corpus callosum." *Eur J Med Genet* **56**(9): 526-528.

Goubau, C., K. Devriendt, N. Van der Aa, A. Crepel, D. Wieczorek, T. Kleefstra, M. H. Willemsen, A. Rauch, A. Tzschach, T. de Ravel, P. Leemans, C. Van Geet, G. Buyse and K. Freson (2013). "Platelet defects in congenital variant of Rett syndrome patients with FOXP1 mutations or reduced expression due to a position effect at 14q12." *Eur J Hum Genet* **21**(12): 1349-1355.

Diagnostic clinique et moléculaire du syndrome « duplication 14q12 » et syndrome « duplication FOXP1 »

Seltzer, L. E., M. Ma, S. Ahmed, M. Bertrand, W. B. Dobyns, J. Wheless and A. R. Paciorkowski (2014). "Epilepsy and outcome in FOXP1-related disorders." *Epilepsia* **55**(8): 1292-1300.

Bertossi, C., M. Cassina, L. De Palma, M. Vecchi, S. Rossato, I. Toldo, M. Dona, A. Murgia, C. Boniver and S. Sartori (2014). "14q12 duplication including FOXP1: is there a common age-dependent epileptic phenotype?" *Brain Dev* **36**(5): 402-407.

Brunetti-Pierri, N., A. R. Paciorkowski, R. Ciccone, E. Della Mina, M. C. Bonaglia, R. Borgatti, C. P. Schaaf, V. R. Sutton, Z. Xia, N. Jelluma, C. Ruivenkamp, M. Bertrand, T. J. de Ravel, P. Jayakar, S. Belli, K. Rocchetti, C. Pantaleoni, S. D'Arrigo, J. Hughes, S. W. Cheung, O. Zuffardi and P. Stankiewicz (2011). "Duplications of FOXP1 in 14q12 are associated with developmental epilepsy, mental retardation, and severe speech impairment." *Eur J Hum Genet* **19**(1): 102-107.

Amor, D. J., T. Burgess, T. Y. Tan and M. D. Pertile (2012). "Questionable pathogenicity of FOXP1 duplication." *Eur J Hum Genet* **20**(6): 595-596; author reply 596-597.

Falace, A., N. Vanni, A. Mallamaci, P. Striano and F. Zara (2013). "Do regulatory regions matter in FOXP1 duplications?" *Eur J Hum Genet* **21**(4): 365-366.

Yeung, A., D. Bruno, I. E. Scheffer, D. Carranza, T. Burgess, H. R. Slater and D. J. Amor (2009). "4.45 Mb microduplication in chromosome band 14q12 including FOXP1 in a girl with refractory epilepsy and intellectual impairment." *Eur J Med Genet* **52**(6): 440-442.

Diagnostic différentiels des syndromes FOXP1

Seltzer, L. E. and A. R. Paciorkowski (2014). "Genetic disorders associated with postnatal microcephaly." *Am J Med Genet C Semin Med Genet* **166C**(2): 140-155.

Ma, M., H. R. Adams, L. E. Seltzer, W. B. Dobyns and A. R. Paciorkowski (2016). "Phenotype Differentiation of FOXP1 and MECP2 Disorders: A New Method for Characterization of Developmental Encéphalopathies." *J Pediatr* **178**: 233-240 e210.

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.

Stamberger, H., M. Nikanorova, M. H. Willemsen, P. Accorsi, M. Angriman, H. Baier, I. Benkel-Herrenbrueck, V. Benoit, M. Budetta, A. Caliebe, G. Cantalupo, G. Capovilla, G. Casara, C. Courage, M. Deprez, A. Destree, R. Dlena, C. E. Erasmus, M. Fannemel, R. Fjaer, L. Giordano, K. L. Helbig, H. O. Heyne, J. Klepper, G. J. Kluger, D. Lederer, M. Lodi, O. Maier, A. Merkschlager, N. Michelberger, C. Minetti, H. Muhle, J. Phalin, K. Ramsey, A. Romeo, J. Schallner, I. Schanze, M. Shinawi, K. Slegers, K. Sterbova, S. Syrbe, M. Traverso, A. Tzschach, P. Uldall, R. Van Coster, H. Verhelst, M. Viri, S. Winter, M. Wolff, M. Zenker, L. Zoccante, P. De Jonghe, I. Helbig, P. Striano, J. R. Lemke, R. S. Moller and S. Weckhuysen (2016). "STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy." *Neurology* **86**(10): 954-962.

Di Meglio, C., G. Lesca, N. Villeneuve, C. Lacoste, A. Abidi, P. Cacciagli, C. Altuzarra, A. Roubertie, A. Afenjar, F. Renaldo-Robin, B. Isidor, A. Gautier, M. Husson, C. Cances, J. Metreau, C. Laroche, M. Chouchane, D. Ville, S. Marignier, C. Rougeot, M. Lebrun, A. de Saint Martin, A. Perez, A. Riquet, C. Badens, C. Missirian, N. Philip, B. Chabrol, L. Villard and M. Milh (2015). "Epileptic patients with de novo STXBP1 mutations: Key clinical features based on 24 cases." *Epilepsia* **56**(12): 1931-1940.

Milh, M., N. Villeneuve, M. Chouchane, A. Kaminska, C. Laroche, M. A. Barthez, C. Gitiaux, C. Bartoli, A. Borges-Correia, P. Cacciagli, C. Mignon-Ravix, H. Cuberos, B. Chabrol and L. Villard (2011). "Epileptic and nonepileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXBP1 mutations." *Epilepsia* **52**(10): 1828-1834.

Danti, F. R., S. Galosi, M. Romani, M. Montomoli, K. J. Carss, F. L. Raymond, E. Parrini, C. Bianchini, T. McShane, R. C. Dale, S. S. Mohammad, U. Shah, N. Mahant, J. Ng, A. McTague, R. Samanta, G. Vadlamani, E. M. Valente, V. Leuzzi, M. A. Kurian and R. Guerrini (2017). "GNAO1 encephalopathy: Broadening the phenotype and evaluating treatment and outcome." *Neurol Genet* **3**(2): e143.

Ananth, A. L., A. Robichaux-Viehoever, Y. M. Kim, A. Hanson-Kahn, R. Cox, G. M. Enns, J. Strober, M. Willing, B. L. Schlaggar, Y. W. Wu and J. A. Bernstein (2016). "Clinical Course of Six Children With GNAO1 Mutations Causing a Severe and Distinctive Movement Disorder." *Pediatr Neurol* **59**: 81-84.

Saitsu, H., R. Fukai, B. Ben-Zeev, Y. Sakai, M. Mimaki, N. Okamoto, Y. Suzuki, Y. Monden, H. Saito, B. Tziperman, M. Torio, S. Akamine, N. Takahashi, H. Osaka, T. Yamagata, K. Nakamura, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, M. Shiina, K. Ogata and N. Matsumoto (2016). "Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay." *Eur J Hum Genet* **24**(1): 129-134.

Hamdan, F. F., J. Gauthier, Y. Araki, D. T. Lin, Y. Yoshizawa, K. Higashi, A. R. Park, D. Spiegelman, S. Dobrzeniecka, A. Piton, H. Tomitori, H. Daoud, C. Massicotte, E. Henrion, O. Diallo, S. D. Group, M. Shekarabi, C. Marineau, M. Shevell, B. Maranda, G. Mitchell, A. Nadeau, G. D'Anjou, M. Vanasse, M. Srour,

R. G. Lafreniere, P. Drapeau, J. C. Lacaille, E. Kim, J. R. Lee, K. Igarashi, R. L. Haganir, G. A. Rouleau and J. L. Michaud (2011). "Excess of de novo deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in nonsyndromic intellectual disability." *Am J Hum Genet* **88**(3): 306-316.

Ohba, C., M. Shiina, J. Tohyama, K. Haginoya, T. Lerman-Sagie, N. Okamoto, L. Blumkin, D. Lev, S. Mukaida, F. Nozaki, M. Uematsu, A. Onuma, H. Kodaera, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, F. Tanaka, M. Kato, K. Ogata, H. Saito and N. Matsumoto (2015). "GRIN1 mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders." *Epilepsia* **56**(6): 841-848.

Lemke, J. R., K. Geider, K. L. Helbig, H. O. Heyne, H. Schutz, J. Hentschel, C. Courage, C. Depienne, C. Nava, D. Heron, R. S. Moller, H. Hjalgrim, D. Lal, B. A. Neubauer, P. Nurnberg, H. Thiele, G. Kurlmann, G. L. Arnold, V. Bhambhani, D. Bartholdi, C. R. Pedurupillay, D. Misceo, E. Frengen, P. Stromme, D. J. Dlugos, E. S. Doherty, E. K. Bijlsma, C. A. Ruivenkamp, M. J. Hoffer, A. Goldstein, D. S. Rajan, V. Narayanan, K. Ramsey, N. Belnap, I. Schrauwen, R. Richholt, B. P. Koeleman, J. Sa, C. Mendonca, C. G. de Kovel, S. Weckhuysen, K. Hardies, P. De Jonghe, L. De Meirleir, M. Milh, C. Badens, M. Lebrun, T. Busa, C. Francannet, A. Piton, E. Riesch, S. Biskup, H. Vogt, T. Dorn, I. Helbig, J. L. Michaud, B. Laube and S. Syrbe (2016). "Delineating the GRIN1 phenotypic spectrum: A distinct genetic NMDA receptor encephalopathy." *Neurology* **86**(23): 2171-2178.

Madeo, M., M. Stewart, Y. Sun, N. Sahir, S. Wiethoff, I. Chandrasekar, A. Yarrow, J. A. Rosenfeld, Y. Yang, D. Cordeiro, E. M. McCormick, C. C. Muraresku, T. N. Jepperson, L. J. McBeth, M. Z. Seidahmed, H. Y. El Khashab, M. Hamad, H. Azzedine, K. Clark, S. Corrochano, S. Wells, M. W. Elting, M. M. Weiss, S. Burn, A. Myers, M. Landsverk, P. L. Crotwell, Q. Waisfisz, N. I. Wolf, P. M. Nolan, S. Padilla-Lopez, H. Houlden, R. Lifton, S. Mane, B. B. Singh, M. J. Falk, S. Mercimek-Mahmutoglu, K. Bilguvar, M. A. Salih, A. Acevedo-Arozena and M. C. Kruer (2016). "Loss-of-Function Mutations in FRRS1L Lead to an Epileptic-Dyskinetic Encephalopathy." *Am J Hum Genet* **98**(6): 1249-1255.

Balestrini, S., M. Milh, C. Castiglioni, K. Luthy, M. J. Finelli, P. Verstreken, A. Cardon, B. G. Strazisar, J. L. Holder, Jr., G. Lesca, M. M. Mancardi, A. L. Poulat, G. M. Repetto, S. Banka, L. Bilo, L. E. Birkeland, F. Bosch, K. Brockmann, J. H. Cross, D. Doummar, T. M. Felix, F. Giuliano, M. Hori, I. Huning, H. Kayserili, U. Kini, M. M. Lees, G. Meenakshi, L. Mewasingh, A. T. Pagnamenta, S. Peluso, A. Mey, G. M. Rice, J. A. Rosenfeld, J. C. Taylor, M. M. Troester, C. M. Stanley, D. Ville, M. Walkiewicz, A. Falace, A. Fassio, J. R. Lemke, S. Biskup, J. Tardif, N. F. Ajeawung, A. Tolun, M. Corbett, J. Gecz, Z. Afawi, K. B. Howell, K. L. Oliver, S. F. Berkovic, I. E. Scheffer, F. A. de Falco, P. L. Oliver, P. Striano, F. Zara, P. M. Campeau and S. M. Sisodiya (2016). "TBC1D24 genotype-phenotype correlation: Epilepsies and other neurologic features." *Neurology* **87**(1): 77-85.

Conseil génétique et mosaïcisme germinale

McMahon, K. Q., A. Papandreou, M. Ma, B. J. Barry, G. M. Mirzaa, W. B. Dobyns, R. H. Scott, N. Trump, M. A. Kurian and A. R. Paciorkowski (2015). "Familial

recurrences of FOXP1-related disorder: Evidence for mosaicism." *Am J Med Genet A* **167A**(12): 3096-3102.

Diebold, B., C. Delepine, J. Nectoux, N. Bahi-Buisson, P. Parent and T. Bienvenu (2014). "Somatic mosaicism for a FOXP1 mutation: diagnostic implication." *Clin Genet* **85**(6): 589-591.

Van der Aa, N., M. Van den Bergh, N. Ponomarenko, L. Verstraete, B. Ceulemans and K. Storm (2011). "Analysis of FOXP1 Is Highly Recommended in Male and Female Patients with Rett Syndrome." *Mol Syndromol* **1**(6): 290-293.

Pratt, D. W., J. V. Warner and M. G. Williams (2013). "Genotyping FOXP1 Mutations in Patients with Clinical Evidence of the FOXP1 Syndrome." *Mol Syndromol* **3**(6): 284-287.

Comorbidités neurologiques

Guerrini, R. and E. Parrini (2012). "Epilepsy in Rett syndrome, and CDKL5- and FOXP1-gene-related encephalopathies." *Epilepsia* **53**(12): 2067-2078.

Terrone, G., T. Bienvenu, D. Germanaud, M. A. Barthez-Carpentier, B. Diebold, C. Delanoe, S. Passemard and S. Auvin (2014). "A case of Lennox-Gastaut syndrome in a patient with FOXP1-related disorder." *Epilepsia* **55**(11): e116-119.

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.

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.

Meneret, A., C. Mignot, I. An, M. O. Habert, A. Jacquette, M. Vidailhet, T. Bienvenu and E. Roze (2012). "Generalized dystonia, athetosis, and parkinsonism associated with FOXP1 mutation." *Mov Disord* **27**(1): 160-161.

Bertossi, C., M. Cassina, A. Cappellari, I. Toldo, M. Nosadini, C. Rigon, A. Suppiej and S. Sartori (2015). "Forkhead box G1 gene haploinsufficiency: an emerging cause of dyskinetic encephalopathy of infancy." *Neuropediatrics* **46**(1): 56-64.

Monbaliu, E., K. Himmelmann, J. P. Lin, E. Ortibus, L. Bonouvrie, H. Feys, R. J. Vermeulen and B. Dan (2017). "Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy." *Lancet Neurol* **16**(9): 741-749.

Lumsden, D. E., M. Kaminska, S. Tomlin and J. P. Lin (2016). "Medication use in childhood dystonia." *Eur J Paediatr Neurol* **20**(4): 625-629.

Bertuccio, M. and T. D. Sanger (2015). "Current and emerging strategies for treatment of childhood dystonia." *J Hand Ther* **28**(2): 185-193; quiz 194.

Chen, J. J., W. G. Ondo, K. Dashtipour and D. M. Swope (2012). "Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature." *Clin Ther* **34**(7): 1487-1504.

Sanger, T. D., A. Bastian, J. Brunstrom, D. Damiano, M. Delgado, L. Dure, D. Gaebler-Spira, A. Hoon, J. W.

Mink, S. Sherman-Levine, L. J. Welty and G. Child Motor Study (2007). "Prospective open-label clinical trial of trihexyphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy." *J Child Neurol* **22**(5): 530-537.

Marsden, C. D., M. H. Marion and N. Quinn (1984). "The treatment of severe dystonia in children and adults." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **47**(11): 1166-1173.

Monbaliu, E., P. de Cock, E. Ortibus, L. Heyrman, K. Klingels and H. Feys (2016). "Clinical patterns of dystonia and choreoathetosis in participants with dyskinetic cerebral palsy." *Dev Med Child Neurol* **58**(2): 138-144.

Boggio, E. M., L. Pancrazi, M. Gennaro, C. Lo Rizzo, F. Mari, I. Meloni, F. Ariani, A. Panighini, E. Novelli, M. Biagioni, E. Strettoi, J. Hayek, A. Rufa, T. Pizzorusso, A. Renieri and M. Costa (2016). "Visual impairment in FOXP1-mutated individuals and mice." *Neuroscience* **324**: 496-508.

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.

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.

Temudo, T., M. Santos, E. Ramos, K. Dias, J. P. Vieira, A. Moreira, E. Calado, I. Carrilho, G. Oliveira, A. Levy, C. Barbot, M. Fonseca, A. Cabral, P. Cabral, J. Monteiro, L. Borges, R. Gomes, G. Mira, S. A. Pereira, M. Santos, A. Fernandes, J. T. Epplen, J. Sequeiros and P. Maciel (2011). "Rett syndrome with and without detected MECP2 mutations: an attempt to redefine phenotypes." *Brain Dev* **33**(1): 69-76.

Comorbidités digestives

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.

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.

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.

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.

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.

Prise en charge bucco-dentaire

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

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.

Accompagnement psycho-socio-éducatif, qualité de vie

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). "Caregiver Quality of Life in Rett Syndrome: Disorder Features and Psychological Predictors." *Pediatr Neurol* **58**: 67-74.

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

FitzGerald, P. M., J. Jankovic and A. K. Percy (1990). "Rett syndrome and associated movement disorders." *Mov Disord* **5**(3): 195-202.

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.

