

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

SYNDROMES *FOXG1* et « *FOXG1* plus »

Argumentaire



Juin 2018

Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de référence
Déficiences intellectuelles de causes rares « Centre Rett & polyhandicap ».
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « Syndromes *FOXG1* et '*FOXG1* plus' ».
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence et de la filière DéfiScience.

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Préambule.....	4
Méthode globale d'élaboration du PNDS Syndromes <i>FOXG1</i> et « <i>FOXG1</i> plus »	4
1 Recherche documentaire.....	5
2 Chapitres	6
2.1 Diagnostic clinique et moléculaire du syndrome <i>FOXG1</i> (<i>haploinsuffisance et mutations ponctuelles</i>)	6
2.2 Diagnostic clinique et moléculaire du syndrome <i>FOXG1</i> plus « délétion 14q12 »	8
2.3 Diagnostic clinique et moléculaire du syndrome « duplication 14q12 » et syndrome « duplication <i>FOXG1</i> »	11
2.4 Diagnostic différentiels des syndromes <i>FOXG1</i>	12
2.5 Conseil génétique et mosaïcisme germlinal	14
2.6 Comorbidités neurologiques	15
2.7 Autres comorbidités neurologiques	19
2.8 Comorbidités digestives	20
2.9 Troubles osseux et orthopédiques	21
2.10 Troubles du sommeil	23
2.11 Prise en charge bucco-dentaire	23
2.12 Essais thérapeutiques	24
2.13 Puberté – Evolution à l'âge adulte :	24
2.14 Accompagnement psycho-socio-éducatif, qualité de vie	24
2.15 Echelles	26
2.16 Survie et causes de décès	27
Annexe 1. Liste des participants	28
Références bibliographiques	29

Liste des abréviations

ACM	Analyse chromosomique sur microréseaux
ACPA	Analyse chromosomique sur puces à ADN
AFF	Association <i>FOXG1</i> 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
CRMR	Centre de référence maladies rares
EEAP	Etablissement pour enfants et adultes polyhandicapés
EEG	Electro-encéphalogramme
EMG	Electromyogramme
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
<i>FOXG1</i>	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 résonnance 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-œsophagien
RTU	Recommandations Temporaires d'Utilisation
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins à Domicile
SLC9A6	Solute carrier family 2 member 9
STXBP1	Syntaxin Binding Protein 1
TCF4	Transcription factor 4
TOGD	Transit Oeso-Gastro-Duodéal
VNI	Ventilation non invasive
VNS	Stimulateur du nerf vague
VPA	Valproate

Préambule

Le PNDS sur les syndromes *FOXG1* et « *FOXG1* plus » a été élaboré selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

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

Méthode globale d'élaboration du PNDS syndromes *FOXG1* et « *FOXG1* plus »

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

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

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

Argumentaire

1 Recherche documentaire

On insiste sur la description récente du syndrome *FOYG1* (en 2008) et l'importance croissante des publications sur le sujet « *FOYG1* syndrome ». Les premières publications concernant la délétion interstitielle 14q12 datent de 2006. La description de la duplication 14q12 incluant *FOYG1* est encore plus récente 2011.

- Nombre de références Pubmed sur le syndrome *FOYG1* entre 2008 et 2017 : 30 publications (90 patients)
- Nombre de références Pubmed sur la délétion 14q12 entre 2008 et 2017: 12 publications (dont 5 cases report et 5 séries)
- Nombre de références Pubmed sur la duplication 14q12 incluant *FOYG1* entre 2011 et 2017: 10 (dont 2 cases report, et 4 séries) : 15 patients rapportés

Sources consultées	Bases de données : PubMed, Cochrane Sites internet : clinical trials
Période de recherche	2006-2017
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	Rett syndrome, <i>FOYG1</i> , délétion 14q, duplication 14q

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

2 Chapitres

2.1 Diagnostic clinique et moléculaire du syndrome *FOXP1*

Thème	Principales sources	Commentaires
Description princeps de la maladie	(Ariani et al. 2008)	Description <i>princeps</i> des mutations tronquantes de <i>FOXP1</i> dans deux cas de syndromes de Rett congénitaux.
Séries de patients Corrélations phénotype génotype	(Mitter et al. 2017)	Cette grande série rétrospective reprend la description clinique de 30 patients nouvellement rapportés et 53 patients de la littérature avec un syndrome <i>FOXP1</i> . Les auteurs rapportent 54 variants tronquants différents, principalement des mutations décalage du cadre de lecture (37%), des mutations faux-sens (31%), des mutations non-sens (28%). Les variants frameshift et non-sens sont distribués sur toute la longueur de la protéine, alors que les faux-sens sont concentrés dans le domaine de liaison à l'ADN (forkhead). Ils décrivent une grande variabilité phénotypique et des corrélations phénotype-génotypes. Les mutations tronquantes conduisent à une forme plus sévère que les faux-sens.
	(Krishnaraj et al. 2017)	Dans cette revue sur la base de données syndrome de Rett australienne, les auteurs rapportent 64 variants dans <i>FOXP1</i> , à côté de 4 668 variants dans <i>MECP2</i> et 498 variants dans <i>CDKL5</i> . Plus de 90% des mutations rapportées sont des frameshifts, insertions/délétions, ou des mutations ponctuelles. Ils rapportent 32 substitutions nucléotidiques principalement localisées dans le domaine forkhead et une prépondérance des mutations frameshift dans le domaine N-Terminal. Aucune corrélation phénotype-génotype n'a pu être proposée.
	(Kortum et al. 2011)	Dans cette étude de 11 patients (et 15 de la littérature), les auteurs rapportent les différents éléments du diagnostic : retard de croissance post-natal mineur, microcéphalie post-natale majeure, déficience intellectuelle sévère sans développement du langage, déficit des interactions sociales, stéréotypies, associées à des mouvements dyskinétiques, épilepsies, troubles du sommeil

Thème	Principales sources	Commentaires
		et du comportement et reflux gastro-œsophagien avec inhalations récurrentes. Sur l'imagerie cérébrale, il existe une simplification gyrale, une réduction de la substance blanche frontale, et une hypogénésie du corps calleux.
	(Bahi-Buisson et al. 2010)	Les auteurs rapportent 2 cas de syndrome <i>FOXP1</i> soulignant que les mouvements anormaux, le retard de myélinisation et l'anomalie du corps calleux sont des signes clés de ce syndrome. Ils montrent que la fréquence de mutations dans <i>FOXP1</i> dans une population d'enfants avec microcéphalie et déficience intellectuelle est de 1.5%
	(Philippe et al. 2010)	Les auteurs rapportent 2 nouveaux cas de syndrome <i>FOXP1</i> , un premier avec une encéphalopathie sévère et le second avec un syndrome de Rett classique.
	(Mencarelli et al. 2010)	Les auteurs rapportent des mutations dans <i>FOXP1</i> (4 cas) chez des patients présentant un syndrome de Rett congénital avec, en commun, une hypotonie, un contact oculaire pauvre et une irritabilité dès la période néonatale. Ils soulignent la microcéphalie post-natale, le retard du développement sévère, le contact visuel de moins bonne qualité que dans le syndrome de Rett, les stéréotypies à type de mains dans la bouche ou de lavage des mains et des mouvements anormaux des membres et de la langue. Sur l'IRM, ils observent une hypoplasie du corps calleux.
	(Neul et al. 2010)	Dernier consensus du consortium RettSearch : il définit le syndrome de Rett sur des critères cliniques indépendamment des critères moléculaires.
Etude des mutations <i>FOXP1</i> dans les cohortes de syndrome de Rett	(Van der Aa et al. 2011)	Les auteurs ont séquencé <i>FOXP1</i> dans une cohorte de 5 garçons et 20 filles adressés pour une encéphalopathie Rett-Like. Ils ont identifié deux mutations, p.Ala193Thr chez un garçon avec un syndrome de Rett congénital et p.Glu154GlyfsX301 (c.460dupG) chez une fille avec un syndrome de Rett typique. Le taux d'identification de mutation <i>FOXP1</i> dans leur cohorte est de 8%.
	(Pratt et al. 2013)	Les auteurs rapportent leur expérience sur le séquençage de <i>FOXP1</i> dans une cohorte de 12 patients adressés pour une encéphalopathie Rett-Like. L'analyse de <i>FOXP1</i> en MLPA et séquençage SANGER n'a retrouvé aucune mutation, soulignant le fait que l'indication « syndrome de Rett » n'est probablement pas la plus adaptée pour le diagnostic moléculaire de <i>FOXP1</i> .
Case-reports	(Zhang et al. 2017)	Etude des caractéristiques des patients <i>FOXP1</i> dans la population chinoise. Les auteurs ont identifié 4 mutations <i>FOXP1</i> dans une population de 451 patients étudiés (418 avec un syndrome

Thème	Principales sources	Commentaires
		de Rett et 33 avec un phénotype Rett-Like). Le taux de mutations <i>FOXP1</i> est de 0.7% (3/418) dans la population Rett. Les auteurs soulignent l'importance des anomalies cérébrales, en particulier l'hypoplasie du corps calleux comme indicateur du syndrome <i>FOXP1</i> .
	(Harada et al. 2018)	Les auteurs rapportent une hypoplasie bilatérale des deux hippocampes chez un patient de 4 mois présentant une mutation faux-sens dans <i>FOXP1</i> (c. 569T>A, p. Ile190Asn). Ces anomalies s'ajoutent aux anomalies précédemment rapportées du corps calleux et de la myélinisation des lobes frontaux.
	(Das et al. 2014)	Les auteurs rapportent l'analyse moléculaire de <i>FOXP1</i> dans une population indienne de 34 patients Rett sans mutation identifiée dans <i>MECP2/CDKL5</i> . Une nouvelle mutation frameshift <i>de novo</i> (p. D263Vfs*190) dans <i>FOXP1</i> est décrite chez un patient avec un syndrome de Rett congénital.
	(Le Guen et al. 2011)	Premier cas de mutation <i>FOXP1</i> chez un garçon. Les auteurs rapportent l'identification d'une mutation frameshift <i>de novo</i> c.256_257dupC, chez un garçon à partir d'un screening de 50 garçons présentant une encéphalopathie congénitale avec microcéphalie post-natale et mouvements anormaux. Ils soulignent l'existence d'un retard de myélinisation prédominant dans les lobes frontaux et la présence de stéréotypies comme signes additionnels caractéristiques du syndrome <i>FOXP1</i> .

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

Séries de patients	(Ellaway et al. 2013)	Les auteurs rapportent les éléments cliniques et génétiques (CGH array) chez 3 patientes avec un syndrome de Rett atypique, une agénésie du corps calleux et une dysmorphie faciale subtile. Tous les 3 sont porteurs d'une délétion interstitielle 14q12, dont la partie commune délétée inclue le gène <i>PRKD1</i> mais pas <i>FOXP1</i> . Les données d'expression suggèrent une diminution du taux du transcrit de <i>FOXP1</i> . Dans une série complémentaire de 32 autres patientes Rett, les auteurs n'ont pas identifié d'autres mutations <i>PRKD1</i> , mais une mutation <i>FOXP1</i> (c.256dupC, p.Gln86Profs*35). Ils retrouvent un chevauchement phénotypique entre les syndromes de Rett et <i>FOXP1</i> . Les auteurs proposent que le déficit
--------------------	-----------------------	--

		primaire chez les patients avec une délétion 14q12 soit une dysrégulation de <i>FOXP1</i> plutôt qu'une anomalie de <i>PRKD1</i> .
	(Papa et al. 2008)	Les auteurs rapportent une délétion interstitielle de 3 Mb du chromosome 14q12 <i>de novo</i> chez une fille de 7 ans. La région est pauvre en gènes et contient 5 gènes dont 2, <i>FOXP1B</i> et <i>PRKD1</i> , sont dans une région commune délétée dans d'autres articles publiés. Les enfants ont en commun une saillie de la suture métopique, un nez bulbeux, une lèvre inférieure éversée, des grandes oreilles et une évolution rappelant le syndrome de Rett avec une période périnatale normale, une microcéphalie postnatale, une épilepsie et une encéphalopathie sévère. Ils retiennent <i>FOXP1</i> comme gène candidat au phénotype de leur patiente.
	(Allou et al. 2017)	Les auteurs rapportent 7 patients avec un syndrome Rett-Like sévère et une mutation ponctuelle de <i>FOXP1 de novo</i> (2 cas) ou une délétion 14q12 (5 cas). Cette description apporte des informations complémentaires sur le syndrome <i>FOXP1</i> en soulignant que la dysgénésie du corps calleux et la dyskinésie ne sont pas constantes. Les auteurs proposent que le gène <i>FOXP1</i> devrait être étudié chez les patients avec une encéphalopathie sévère et une microcéphalie post-natale (-4 à -6 DS) même s'ils ont peu de signes du syndrome de Rett. De façon intéressante, les 3 délétions 14q12 n'incluent pas <i>FOXP1</i> , mais un élément régulateur de <i>FOXP1</i> dans un segment situé à 0.43Mb emportant le locus <i>PRKD1</i> . Dans les fibroblastes, une séquence cis régulatrice située à plus de 0.6Mb de <i>FOXP1</i> agit en effet comme un répresseur transcriptionnel.
	(Santen et al. 2012)	Les auteurs montrent que la délétion 14q13 conduit à un phénotype reconnaissable dû à l'haploinsuffisance de 2 gènes (<i>NKX2-1</i> , <i>PAX9</i>). <i>FOXP1</i> (situé en 14q12) semble être le déterminant principal de la sévérité du phénotype. Les patients sans dysrégulation de <i>FOXP1</i> ou une délétion à une distance supérieure à 10 Mb de <i>FOXP1</i> ont un phénotype relativement modéré.
	(Perche et al. 2013)	Les auteurs rapportent le cas d'un patient avec un syndrome <i>FOXP1</i> , porteur d'une translocation t(6;14)(q22.1;q12) <i>de novo</i> associée à une délétion 14q12.2q13 emportant <i>FOXP1</i> . Ils ont étudié le profil transcriptomique de lignées lymphoblastoïdes et de fibroblastes et ont montré que <i>FOXP1</i> était comme attendu down-régulé, cette down-régulation étant associée à une dysrégulation de gènes impliqués dans le développement cérébral et qui appartiennent ainsi à la voie <i>FOXP1</i> .
	(Alosi et al. 2015)	Il s'agit de la caractérisation moléculaire d'une délétion interstitielle 14q12q24.3 associée à un chromosome en anneau supplémentaire dérivé du matériel délété chez un patient présentant une

PNDS Syndromes *FOXG1* et « *FOXG1* plus »

		encéphalopathie sévère, une tétraplégie, une ostéoporose et une scoliose thoraco-lombaire. La CGH array n'a pas identifié de déséquilibre génique mais le caryotype conventionnel a révélé la présence d'une délétion interstitielle 14q12q24.3 et un chromosome en anneau supplémentaire dérivé du matériel délété. Le point de cassure proximal de la délétion est 225 kb en aval de <i>FOXG1</i> , dans sa région régulatrice.
	(Kumakura et al. 2014)	Présentation du cas clinique d'un enfant de 8 ans porteur d'un syndrome <i>FOXG1</i> associé à une dysmorphie faciale. L'analyse en cytogénétique moléculaire a identifié la plus petite délétion 14q12 <i>de novo</i> incluant <i>FOXG1</i> rapportée jusqu'alors. Le second transcript délété rapporté chez ce patient, <i>C14orf23</i> , est proposé comme rendant compte de la dysmorphie faciale.
	(Shoichet et al. 2005)	Première description de l'implication de <i>FOXG1</i> chez une patiente présentant une translocation <i>de novo</i> t(2;14)(p22;q12), associée à une inversion de 720 kb sur le chromosome 14q12. Cette patiente présente un polyhandicap avec microcéphalie majeure et une agénésie complète du corps calleux.
Case reports	(Jacob et al. 2009)	Les auteurs rapportent l'identification d'une délétion 14q emportant <i>FOXG1</i> en CGH array chez une patiente de 3 ans avec un syndrome de Rett congénital avec microcéphalie néonatale et synophrys.
	(Fryssira et al. 2016)	Les auteurs rapportent l'identification d'une délétion 14q12 en CGH array, emportant 2 gènes, <i>FOXG1</i> et <i>NOVA1</i> , (<i>NOVA1</i> est impliqué dans l'apoptose neuronale), chez un enfant de 6 mois présentant une encéphalopathie avec une microcéphalie, une épilepsie et un strabisme, sans agénésie calleuse. Les auteurs suggèrent que la délétion des deux gènes pourrait rendre compte du phénotype.
	(Takagi et al. 2013)	Les auteurs rapportent l'identification d'une délétion de 2 Mb de la région 14q12 en CGH array emportant 8 gènes et des éléments régulateurs de <i>FOXG1</i> (mais pas la région codante de <i>FOXG1</i>) chez un patient présentant une encéphalopathie avec un retard de croissance, une microcéphalie, une dysmorphie faciale et une hypoplasie du corps calleux. L'expression de <i>FOXG1</i> est diminuée dans les fibroblastes, suggérant que la diminution du dosage de <i>FOXG1</i> est également responsable du syndrome <i>FOXG1</i> .
	(Goubau et al. 2013)	Les auteurs rapportent la présence d'anomalies des fonctions plaquettaires chez des patients avec un phénotype Rett-Like, associé à une translocation équilibrée dont le point de cassure est dans la région 14q12 (3/4 patients) ou une microdélétion 14q12 (1/4 patients). L'étude des plaquettes en microscopie électronique a révélé des plaquettes anormalement grosses et rondes avec des granules alpha en faible densité. L'étude des fonctions plaquettaires a montré une augmentation du temps de saignement et une agrégation plaquettaire anormale en réponse aux tests ADP

		et épinéphrine. Les auteurs suggèrent que ces anomalies seraient liées à des perturbations des éléments cis régulateurs de <i>FOXP1</i> .
--	--	---

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

Séries de patients	(Seltzer et al. 2014)	Dans cet article, les auteurs comparent les caractéristiques et l'histoire naturelle de l'épilepsie dans les syndromes <i>FOXP1</i> (23 patients) et les microduplications 14q12 (7 patients). L'épilepsie est diagnostiquée dans 87% des cas. L'âge moyen du début des crises est plus jeune chez les patients avec duplication 14q12 par rapport à ceux qui ont une délétion ou une mutation intragénique ($p = 0.0002$). Tous les patients avec une duplication 14q12 ayant présenté des spasmes infantiles (6/7) ont bien répondu aux corticoïdes; seul un a nécessité un traitement anti-épileptique prolongé. En revanche, les enfants avec mutations/délétions de <i>FOXP1</i> ont plus besoin d'antiépileptiques à long terme ($p < 0.0005$). Quels que soient le type de mutation et le type d'épilepsie, les enfants ont une encéphalopathie développementale sévère, avec délation intragénique ou mutation ayant une atteinte motrice plus sévère.
	(Bertossi et al. 2014)	Les auteurs ont réalisé une étude rétrospective des caractéristiques électrocliniques associées aux duplications 14q12. 9/14 patients ont développé une épilepsie au cours des premiers mois de vie. Dans la plupart des cas (8/9), il s'agissait de spasmes infantiles avec une hypersyrie sur l'EEG. 5/9 ont bien répondu au traitement et sont libres de crises et 3/9 ont un contrôle satisfaisant des crises. A la dernière évaluation, 2/3 enfants avec épilepsie avaient un EEG normal ou ralenti mais bien organisé. Ce travail permet d'identifier un phénotype clinique commun caractérisé par une encéphalopathie épileptique précoce avec des spasmes infantiles, une hypersyrie avec une bonne réponse au traitement antiépileptique.
	(Brunetti-Pierri et al. 2011) (Amor et al. 2012)	Les auteurs rapportent une duplication 14q11.2q13.1 retrouvée chez 7 patients présentant une encéphalopathie développementale avec une épilepsie. La région commune minimale 14q11.2q13.1 dupliquée chez les 7 patients comporte 3 gènes : <i>FOXP1</i> , <i>C14orf23</i> , et <i>PRKD1</i> . Ils proposent qu'une augmentation de dose de <i>FOXP1</i> pourrait expliquer le phénotype des patients. La pathogénicité de la duplication a été discutée ensuite dans plusieurs réponses à l'auteur.
	(Falace et al. 2013)	Dans cette lettre à l'éditeur, les auteurs suggèrent que la délétion ou le déplacement des éléments cis régulateurs de <i>FOXP1</i> jouent un rôle dans la sévérité du phénotype des patients avec un duplication14q12,

		les patients dont la duplication contient cette région régulatrice ayant un phénotype neurologique (déficience intellectuelle, épilepsie).
Case reports	(Yeung et al. 2009)	Les auteurs rapportent le premier cas de microduplication 14q12 de 4,45 Mb et incluant <i>FOXG1</i> , chez une patiente de 9 ans présentant une encéphalopathie épileptique sans microcéphalie.

2.4 Diagnostics différentiels des syndromes *FOXG1*

<i>FOXG1</i> syndrome et encéphalopathies avec microcéphalies postnatales		
	(Seltzer and Paciorkowski 2014)	Dans cette revue, les auteurs reprennent la description de l'état actuel des connaissances portant sur les encéphalopathies avec microcéphalie post-natale. Parmi ceux-ci, ils décrivent les encéphalopathies bien connues telles que le syndrome d'Angelman et les encéphalopathies liées aux mutations <i>MECP2</i> (syndrome de Rett), ainsi que des entités de description récente liées aux mutations dans <i>CASK</i>, <i>CDKL5</i>, <i>CREBBP</i> et <i>EP300</i> (syndrome de Rubinstein-Taybi), <i>SLC9A6</i> (syndrome de Christianson), et <i>TCF4</i> (syndrome de Pitt-Hopkins). Ces encéphalopathies sont reconnaissables par leurs caractéristiques cliniques et comportementales. Un second groupe de maladies incluant les syndromes de Warburg MICRO, de Cockayne et Cérébro-oculo-facial, partage des caractéristiques communes de dysmorphologie, ophtalmologie et un retard de croissance.
<i>FOXG1</i> syndrome et syndrome de Rett		
	(Ma et al. 2016)	Les auteurs ont pour objectif de distinguer les syndromes de Rett et <i>FOXG1</i> en utilisant un outil permettant un inventaire quantitatif des caractéristiques phénotypiques, le « Developmental Encephalopathy Inventory (DEI) », auprès de 20 patients <i>FOXG1</i> et 11 patients <i>MECP2</i> afin d'identifier des caractéristiques distinctives entre ces deux entités proches. Les patients <i>FOXG1</i> ont une encéphalopathie plus sévère que les <i>MECP2</i> avec une capacité de marche plus réduite, une motricité fine moins bien développée, une moins bonne attention réciproque et moindre interactivité, plus de troubles

		du sommeil. L'absence de marche est la principale caractéristique différenciant les syndromes <i>FOXG1</i> et <i>MECP2</i> .
FOXG1 syndrome et encéphalopathies dyskinétiques		
CDKL5-related encephalopathy	(Bahi-Buisson et al. 2008) (Bahi-Buisson et al. 2008) (Fehr et al. 2013)	1^{ère} description de l'évolution particulière de l'épilepsie comportant une épilepsie précoce avec des crises toniques et un EEG subnormal, suivie d'un syndrome de West puis d'une épilepsie myoclonique. Eléments clés du diagnostic du Rett atypique avec mutation dans <i>CDKL5</i>. Discussion de la nature de l'encéphalopathie épileptique liée aux mutations <i>CDKL5</i> : Rett atypique ou encéphalopathie épileptique. Les auteurs suggèrent que les patients avec mutation <i>CDKL5</i> ont une encéphalopathie différente du syndrome de Rett. Moins d'un quart des patients étudiés présentent les critères du variant « épilepsie précoce du syndrome de Rett ». L'épilepsie et les troubles du sommeil sont plus fréquents que dans les formes avec mutations <i>MECP2</i>, alors que la régression et la scoliose sont moins fréquentes.
STXBP1-related encephalopathy	(Stamberger et al. 2016) (Di Meglio et al. 2015) (Milh et al. 2011)	Des mutations dans <i>STXBP1</i> sont rapportées dans des formes de syndromes de Rett atypiques avec épilepsie dans le cadre de séquençage à haut débit (NGS). L'encéphalopathie STXBP1 est caractérisée par une épilepsie précoce avec des crises focales ou généralisées, un EEG anormal, une absence de microcéphalie et un comportement moteur associant un tremblement et une ataxie.
GNAO1 related encephalopathies	(Danti et al. 2017) (Ananth et al. 2016) (Saitsu et al. 2016)	Les mutations <i>de novo</i> dans <i>GNAO1</i> ont été initialement décrites dans le syndrome d'Ohtahara. L'encéphalopathie a été secondairement caractérisée et les mouvements anormaux ont été considérés comme un signe majeur. Ils comportent une combinaison de dystonie qui apparaît dans les premiers mois de vie, des dyskinésies faciales et orobuccales et de stéréotypies. Les mouvements anormaux ont une évolution chronique avec des exacerbations caractéristiques lors d'épisodes fébriles, d'infections, d'émotions et de mouvements volontaires, durant quelques minutes à plusieurs mois accompagnées de manifestations dysautonomiques (sueurs, tachycardie, hyperthermie) avec un risque vital. L'incidence de

		l'épilepsie est variable et débute souvent plusieurs mois ou années après les mouvements anormaux.
<i>GRIN1A</i> related encephalopathies	(Hamdan et al. 2011) (Ohba et al. 2015) (Lemke et al. 2016)	Les mutations hétérozygotes dans <i>GRIN1A</i> ont été initialement décrites chez des patients atteints de déficience intellectuelle sans épilepsie. Dans 70% des cas, ils développent une épilepsie précoce, avec des crises polymorphes avec des signes EEG non spécifiques, évoluant vers la pharmacorésistance dans 30% des cas. Des mouvements anormaux hyperkinétiques, comportant une combinaison de chorée et de 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.
<i>FRRS1L</i> related encephalopathies	(Madeo et al. 2016)	De rares mutations homozygotes dans <i>FRRS1L</i> (< 20 cas) sont rapportées chez des patients présentant une régression psychomotrice vers l'âge de 20 mois après une phase de développement normale suivie de l'apparition d'une choréoathétose, un ballisme et une encéphalopathie épileptique sévère. A la différence de l'encéphalopathie <i>GNAO1</i> , la sévérité des mouvements anormaux diminue à l'adolescence et il n'y a pas d'exacerbation épisodique.
<i>TBC1D24</i> related encephalopathies	(Balestrini et al. 2016)	Des mutations récessives dans <i>TBC1D24</i> ont été rapportées chez des patients avec des phénotypes variés allant de surdités non syndromiques à un large spectre d'épilepsies. L'épilepsie est de type myoclonique précoce avec des crises myocloniques en salves, évoluant vers la pharmacorésistance. 39/48 (81%) ont une déficience intellectuelle modérée à profonde. La dystonie (parfois hémicorporelle) est rapportée dans 14.5% associée à une épilepsie, un parkinsonisme précoce et des signes cérébelleux.

2.5 Conseil génétique et mosaïcisme germlinal

Thème	Principales sources	Commentaires
Risque de mosaïcisme germlinal		
	(McMahon et al. 2015)	Description de 3 fratries d'enfants porteurs de mutations <i>FOXP1</i> (c.515_577del63,

Thème	Principales sources	Commentaires
		c.460dupG, and c.572T > G), soulignant le risque de récurrence familiale. Dans un cas, il s'agit d'un mosaïcisme somatique maternel et dans les autres cas d'un mosaïcisme gonadique (ou germlinal).
	(Diebold et al. 2014)	Premier cas de mosaïcisme germlinal hérité d'une mère asymptomatique chez un garçon présentant un syndrome <i>FOXG1</i> .

2.6 Comorbidités neurologiques

Thème	Principales sources	Commentaires
Epilepsie et phénomènes paroxystiques non épileptiques		
	(Seltzer et al. 2014)	Dans cet article, les auteurs comparent les caractéristiques et l'histoire naturelle de l'épilepsie dans les syndromes <i>FOXG1</i> (23 patients) et les microduplications 14q12 (7 patients). Une épilepsie est diagnostiquée dans 87% des cas. L'âge moyen du début des crises est plus jeune chez les patients avec duplication 14q12 par rapport à ceux qui ont une délétion ou une mutation intragénique ($p = 0.0002$). Tous les patients avec une duplication 14q12 ayant présenté des spasmes infantiles ont bien répondu aux corticoïdes ; seul un a nécessité un traitement anti-épileptique à long terme. En revanche, plus d'enfants avec mutations/délétions <i>FOXG1</i> ont besoin d'antiépileptiques à long terme ($p < 0.0005$). Quel que soit le type de mutation et le type d'épilepsie, les enfants ont une encéphalopathie développementale sévère.
	(Guerrini and Parrini 2012)	Dans cette revue les auteurs reprennent les données publiées sur les caractéristiques de l'épilepsie dans le syndrome de Rett, les syndromes <i>FOXG1</i> , les duplications 14q12 et le syndrome <i>CDKL5</i> .

Thème	Principales sources	Commentaires
	(Terrone et al. 2014)	Les auteurs rapportent un patient de 8 ans présentant un syndrome de Lennox-Gastaut associé à une microcéphalie post-natale et des éléments Rett-like avec une mutation <i>de novo</i> dans <i>FOYG1</i> , et suggèrent que le screening de <i>FOYG1</i> pourrait être envisagé dans ces situations particulières de syndrome de Lennox-Gastaut.
Mouvements anormaux		
	(Cellini et al. 2016)	Les auteurs ont caractérisé les mouvements anormaux du syndrome <i>FOYG1</i> à partir d'enregistrements vidéo de 8 enfants âgés de 2 à 17 ans (6 filles, 2 garçons). Les patients avaient une épilepsie sévère et présentaient des mouvements anormaux complexes comportant une combinaison de mouvements dyskinétiques et hyperkinétiques, ressemblant à une dystonie, une chorée et une athétose. Les mouvements étaient apparus dans la première année de la vie avec un pic pendant les premiers mois pour devenir stables ensuite. Les auteurs proposent que le syndrome <i>FOYG1</i> soit considéré comme une encéphalopathie épileptique dyskinétique comme les encéphalopathies liées aux mutations <i>ARX</i> et <i>STXBP1</i> .
	(Papandreou et al. 2016)	Les auteurs ont étudié le spectre des mouvements anormaux du syndrome <i>FOYG1</i> , leur impact fonctionnel et la perception de l'efficacité des traitements par les parents/aidants. 28 patients ont été étudiés, présentant une large gamme de mouvements anormaux, dystonie, choréoathétose et dyskinésie faciale et buccolinguale. 90% avaient des mouvements anormaux complexes et intriqués Les auteurs ont observé que 4 patients avec une mutation faux-sens avaient une forme modérée avec une préservation de la marche, du langage verbal et de la croissance du périmètre crânien, mais présentaient comme symptôme principal des mouvements anormaux. Parmi les traitements symptomatiques, la plupart n'ont apporté aucun bénéfice, bien que 4 aidants rapportent un bénéfice de la L-Dopa.
	(Meneret et al. 2012)	Ce cas clinique décrit en détail, vidéo à l'appui, les mouvements anormaux d'une patiente de 38 ans ayant un syndrome <i>FOYG1</i> . Il s'agissait de la 5 ^{ème} patiente adulte rapportée. Les

Thème	Principales sources	Commentaires
		auteurs soulignent que les mouvements anormaux du syndrome <i>FOXG1</i> incluent la dystonie, l'athétose et/ou le parkinsonisme associé à des stéréotypies.
	(Bertossi et al. 2015)	Dans ce travail, les auteurs étudient le spectre des mouvements anormaux chez les patients avec une haploinsuffisance de <i>FOXG1</i> . Ils rapportent 2 nouveaux patients et étudient les données de la littérature portant sur 49 patients. Ils concluent que le syndrome <i>FOXG1</i> est caractérisé par une encéphalopathie dyskinétique précoce.
	(Monbaliu et al. 2017) (Lumsden et al. 2016) (Bertuccio and Sanger 2015) (Chen et al. 2012) (Sanger et al. 2007) (Marsden et al. 1984)	<u>Revue de la prise en charge de la dystonie et des dyskinésies de l'enfant</u> La dystonie, la choréoathétose et la dyskinésie sont classiquement résistantes à la majorité des traitements médicamenteux. 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 du trihexyphenidyl, mais le mécanisme d'action de son effet sur la dystonie n'est pas connu. Certains auteurs discutent un potentiel effet aggravant du trihexyphenidyl sur la choréoathétose, probablement par le fait que la dyskinésie masquerait la pleine expression de la trihexyphenidyl (Monbaliu et al. 2016). La Tétrabénazine 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 est utilisé hors AMM pour les tics, les dyskinésies tardives, les chorées, les myoclonies et les stéréotypies de l'enfant. Il peut être un traitement complémentaire ou alternatif au trihexyphenidyl dans les dyskinésies/hyperkinésies du syndrome <i>FOXG1</i> 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

Thème	Principales sources	Commentaires
		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 <i>FOXG1</i>. 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.
	(Monbaliu et al. 2017)	Rééducation Il n'y pas d'étude permettant d'évaluer de façon standardisée l'efficacité des méthodes rééducatives ni dans le syndrome <i>FOXG1</i> ni dans la paralysie cérébrale dyskinétique. De ce fait, la pratique repose sur l'expérience clinique apportée le plus souvent par une équipe pluridisciplinaire qui définit un programme de rééducation adaptée à l'enfant ou à l'adulte. Il est recommandé de s'allier avec la famille et d'utiliser les recommandations de la WHO's International Classification of Functioning, Disability, and Health afin de respecter au maximum les capacités du patient et sa qualité de vie. http://www.who.int/classifications/icf/en/
Comportement visuel dans le syndrome <i>FOXG1</i>		
	(Boggio et al. 2016)	Les auteurs se sont intéressés au rôle fonctionnel de <i>FOXG1</i> dans le système visuel du modèle animal (souris Foxg1+/Cre) et d'une cohorte de patients avec mutations/délétions dans <i>FOXG1</i>. Un neuro-ophtalmologiste expérimenté a exploré la cohorte de patients avec un panel d'études neuro-ophtalmologiques comportant une mesure de la réfraction par cyclopégie, une estimation de l'acuité visuelle et de la vision colorée, une étude de la fixation oculaire, le réflexe oculocéphalique, le nystagmus optocinétique si possible, une

Thème	Principales sources	Commentaires
		étude des nerfs crâniens, de la réactivité pupillaire, un examen à la lampe à fente et un fond d'œil. L'estimation du champ visuel et de l'intérêt de l'enfant pour les objets colorés ou familiers a été comparée à son intérêt pour les objets non colorés et non familiers ; enfin l'engagement visuel et la coordination oculo-manuelle ont été évalués. Ils observent que tous présentent des altérations visuelles avec une dysfonction visuelle de haut niveau.

2.7 Autres comorbidités neurologiques

Aucune étude n'étant spécifiquement dédiée au syndrome *FOXP1* (ou autres encéphalopathies épileptiques-dyskinétiques), nous avons utilisé la littérature concernant le syndrome de Rett lorsque les données paraissaient pertinentes et que les auteurs n'avaient pas restreint les critères d'inclusions aux mutations *MECP2*.

Thème	Principales sources	Commentaires
Stéréotypies dans le syndrome de Rett		
	(Aron 1990) (Tuten and Miedaner 1989)	Utilisation d'atelles dans les stéréotypies Deux études rétrospectives évaluant l'efficacité d'orthèses de coudes chez des filles Rett. Les résultats indiquent une amélioration de la socialisation, une augmentation de l'interaction avec l'environnement, une diminution des stéréotypies à type de mains dans la bouche et de frottement/serrage des mains. L'utilisation d'atelles de mains bilatérales n'a pas d'effet significatif.
	(Temudo et al. 2007)	Les auteurs ont analysé et comparé les caractéristiques des stéréotypies de 83 patients Rett, 53 avec une mutation <i>MECP2</i> et 30 sans mutation identifiée. Tous les patients avaient des stéréotypies des mains qui coïncidaient ou précédaient la perte de

Thème	Principales sources	Commentaires
		l'utilisation des mains. Les patients avec mutation <i>MECP2</i> avaient des stéréotypies plus variées que ceux sans mutation et leur diversité diminuait avec l'âge. Le caractère symétrique et sur la ligne médiane n'était pas spécifique de la mutation <i>MECP2</i> . Par contre, l'association de plusieurs stéréotypies manuelles, sans fixation oculaire et bruxisme était particulièrement présente dans les formes avec mutation <i>MECP2</i> .
	(Temudo et al. 2011)	Les auteurs ont comparé l'histoire naturelle des stéréotypies des patients Rett avec et sans mutation <i>MECP2</i> . Le groupe avec mutation <i>MECP2</i> diffère du groupe sans mutation par l'existence d'une régression psychomotrice touchant l'utilisation des mains et le langage, l'évolution des traits autistiques, la présence de plus de 3 types différents de stéréotypies et l'évolution vers un syndrome akinéto-rigide.

2.8 Comorbidités digestives

Aucune étude n'étant spécifiquement dédiée au syndrome *FOXP1* (ou autres encéphalopathies épileptiques-dyskinétiques), nous avons utilisé la littérature concernant le syndrome de Rett lorsque les données paraissaient pertinentes et que les auteurs n'avaient pas restreint les critères d'inclusions aux mutations *MECP2*.

Thème	Principales sources	Commentaires
Croissance et nutrition		
	(Oddy et al. 2007)	Un suivi de routine de la croissance est indispensable pour déterminer la sévérité des problèmes nutritionnels dans le Rett. Une prise en charge nutritionnelle active est recommandée pour donner des chances maximales d'atteindre le meilleur objectif de croissance possible. De plus, les filles Rett ayant une mobilité réduite ont un score de IMC inférieur à celles qui ont une mobilité plus élevée.
Gastrostomie	(Motil et al. 2009)	La mise en place d'une gastrostomie pour un support nutritionnel améliore l'histoire naturelle de la dénutrition et de la cassure de la taille chez les filles Rett mais ne permet pas de restaurer une

Thème	Principales sources	Commentaires
		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.
	(Isaacs et al. 2003)	Les auteurs ont étudié de façon rétrospective les difficultés alimentaires et la croissance de 44 filles Rett par rapport à d'autres formes d'encéphalopathies développementales. Ils ont observé que les filles Rett avaient plus de difficultés gastro-intestinales interférant avec l'alimentation, plus de difficultés de déglutition, de mastication, d'intolérances aux morceaux et moins de capacité à manger seules. Ils proposent des recommandations pour évaluer les ingestas de filles Rett comportant l'évaluation de la texture des aliments consommés. Ils recommandent également de donner une alimentation mixée voire lisse chez les enfants présentant des difficultés alimentaires.

2.9 Troubles osseux et orthopédiques

Aucune étude n'étant spécifiquement dédiée au syndrome *FOXP1* (ou autres encéphalopathies épileptiques-dyskinétiques), nous avons utilisé la littérature la plus récente concernant le syndrome de Rett lorsque les données paraissaient pertinentes et que les auteurs n'avaient pas restreint les critères d'inclusion aux mutations *MECP2*.

Thème	Principales sources	Commentaires
Ostéoporose		
	(Jefferson et al. 2016)	<u>Recommandations pour la prise en charge clinique des troubles osseux chez les filles Rett sur la base d'une revue de la littérature et d'un consensus d'experts</u> Des recommandations initiales ont été établies sur la base de la littérature et de 11 questions ouvertes portant sur des questions pour lesquelles la littérature était manquante et adressées à un panel d'experts d'internationaux. Le panel d'experts a revu le document selon une méthode Delphi pour atteindre un consensus d'agrément. Les experts recommandent une évaluation complète de l'histoire de fractures, du type de mutation, des traitements en cours, du stade pubertaire, du niveau de mobilité, des

Thème	Principales sources	Commentaires
		apports caloriques et des marqueurs métaboliques osseux. Une ostéodensitométrie systématique doit être réalisée et répétée en fonction du risque individuel d'ostéoporose. Une augmentation de l'activité physique, l'instauration d'un traitement par calcium, une supplémentation par vitamine D sont les premières approches systématiques pour optimiser le métabolisme osseux des filles Rett. S'il y a des risques avérés d'ostéoporose selon les critères ISCD (International Society for Clinical Densitometry), l'utilisation des bisphosphonates est recommandée. Une histoire de fracture associée à une faible densité osseuse à l'ostéodensitométrie est nécessaire au diagnostic d'ostéoporose.
Scoliose		
	(Downs et al. 2016)	Evaluation de l'impact de l'arthrodèse sur la survie et la survenue d'infections respiratoires graves dans le syndrome de Rett chez 140 filles Rett (26% de la cohorte) qui ont développé une scoliose sévère (Angle de Cobb $\geq 45^\circ$) avant l'âge adulte (âge médian au diagnostic de 8 ans 9 mois), sur la base de l'étude du registre australien (Australian Rett Syndrome Database), du registre de décès local et de l'institut australien de santé. Le taux de décès chez les filles opérées est inférieur à celui des filles non opérées (hazard ratio [HR] 0.30, 95% confidence interval [CI] 0.12-0.74; $p=0.009$), particulièrement chez les filles ayant développé une scoliose précoce (avant l'âge de 8 ans). De la même manière, l'arthrodèse est associée à une réduction du risque d'infection respiratoire grave dans le groupe des scolioses précoces (risk ratio 0.41, 95% CI 0.16-1.03; $p=0.06$).
	(Downs et al. 2009)	Consensus d'experts sur la prise en charge de la scoliose sur la base d'un consensus d'experts (méthode Delphi), une étude de la littérature et des pratiques cliniques. Une approche globale de la prise en charge de la scoliose est recommandée qui prend en compte des facteurs tels que l'état nutritionnel, osseux, l'activité physique et la posture préopératoires. La chirurgie doit être indiquée quand l'angle de Cobb est entre 40 et 50° et doit être organisée de façon multidisciplinaire par des spécialistes de l'anesthésie, du

Thème	Principales sources	Commentaires
		contrôle de la douleur, des crises épileptiques et de la mobilisation précoce dans le Rett.
Luxation de hanche et scoliose		
	(Tay et al. 2010)	<u>Etude de la prévalence de la luxation de hanche et de la scoliose sur la cohorte australienne (31 patientes Rett ; âge moyen de 15 ans 5 mois)</u> 48% de la cohorte présente une subluxation de hanche (migration de la tête fémorale supérieure ou égale à 30%). 8/31 patientes ont été opérées pour la prévention ou la prise en charge d'une subluxation ou luxation de hanches. 27/31 ont une scoliose avec un angle de Cobb inférieur à 10° et 20/31 avec un angle supérieur à 30°. 11/31 ont eu une arthrodèse du rachis. Compte tenu de la prévalence élevée de la luxation de hanche et des déformations rachidiennes dans le Rett, on recommande une surveillance clinique et radiologique chez les patientes les plus jeunes afin de débiter une intervention préventive précoce.

2.10 Troubles du sommeil

En l'état actuel des connaissances, aucune étude ne porte précisément sur les troubles du sommeil du syndrome « *FOXG1* ».

2.11 Prise en charge bucco-dentaire

Aucune étude n'étant spécifiquement dédiée au syndrome *FOXG1* (ou autres encéphalopathies épileptiques-dyskinétiques), nous avons utilisé la littérature la plus récente concernant le syndrome de Rett lorsque les données paraissaient pertinentes et que les auteurs n'avaient pas restreint les critères d'inclusion aux mutations *MECP2*.

Thème	Principales sources	Commentaires
Soins dentaires	(Janas and Osica 2015)	<u>Manifestations orales dans le syndrome de Rett : une étude rétrospective de 17 cas</u> Les principales manifestations comportent des mouvements de succion ou des morsures des doigts ou des mains (17/17), un bruxisme (14/17), une respiration buccale (7/17), un

Thème	Principales sources	Commentaires
		bavage (5/17) et des accès de protrusion linguale (5/17). La gingivite (13/17) est l'altération des tissus mous la plus fréquente. Seules 2.7% des dents sont cariées. Une usure dentaire non-physiologique est présente dans 71% cas (12/17). Certaines manifestations orales du Rett sont liées aux traitements symptomatiques de la maladie alors que d'autres sont liées à des co-morbidités telles que l'activité épileptique, les difficultés pour assurer une hygiène bucco-dentaire optimale, des problèmes de veille ou encore les stéréotypies à type de mains dans la bouche.

2.12 Essais thérapeutiques

Aucune étude n'est spécifiquement dédiée au syndrome *FOXG1* (ou autres encéphalopathies épileptiques-dyskinétiques) et aucun article de la littérature concernant le syndrome de Rett ne s'applique au syndrome *FOXG1*. Aucun essai thérapeutique n'est proposé en l'état actuel des connaissances.

2.13 Puberté – Evolution à l'âge adulte :

Aucune étude n'est spécifiquement dédiée au syndrome *FOXG1* (ou autres encéphalopathies épileptiques-dyskinétiques) et aucun article de la littérature concernant le syndrome de Rett ne s'applique au syndrome *FOXG1*. En l'état actuel des connaissances, aucune étude ne porte précisément sur l'évolution à l'âge adulte du syndrome « *FOXG1* ».

2.14 Accompagnement psycho-socio-éducatif, qualité de vie

Aucune étude n'étant spécifiquement dédiée au syndrome *FOXG1* (ou autres encéphalopathies épileptiques-dyskinétiques), nous avons utilisé la littérature la plus récente concernant le syndrome de Rett lorsque les données paraissaient pertinentes et que les auteurs n'avaient pas restreint les critères d'inclusion aux mutations *MECP2*

Thème	Principales sources	Commentaires
Qualité de vie (QdV)		

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

Thème	Principales sources	Commentaires
		Les principales sources d'altération de la qualité de vie sont le stress émotionnel, la dépendance, l'altération de la dynamique familiale.
Expérience de la douleur		
	(Barney et al. 2015)	Etude de l'expérience de la douleur selon des approches subjectives et objectives chez les filles Rett sur une population de 18 filles Rett (âge moyen= 12.8 years, SD= 6.32). On retrouve dans la majorité des cas (89%) une expérience de douleur d'origine gastro-intestinale (8/18), musculo-squelettique (5/18) et liée aux crises épileptiques (5/18). Les douleurs sont décrites comme intenses (score 0-10; $M= 5.67$, $SD= 3.09$) et prolongées ($M= 25.22$ heures, $SD= 53.52$).
	(Symons et al. 2013)	<u>Evaluation de la douleur par les aidants chez 44 patientes Rett (âge moyen = 21.5, SD = 13.5), selon les items de l'échelle Non-Communicating Children's Pain Checklist – Revised.</u> Près d'un quart (24%) des répondants rapportent une douleur prolongée de 8 jours ou plus dans les 30 derniers jours. Les signes de douleurs les plus fréquents sont l'expression faciale (85%) et la vocalisation (82%, i.e, grognement, cris). La source principale de douleur est gastro-intestinale (66%). La fréquence de la douleur est significativement corrélée à l'âge, au nombre de sources de douleurs et des co-morbidités du Rett.

2.15 Echelles : aucune échelle spécifique de la sévérité du syndrome *FOXP1* n'a été publiée

Aucune étude n'étant spécifiquement dédiée au syndrome *FOXP1* (ou autres encéphalopathies épileptiques-dyskinétiques), nous avons utilisé la littérature la plus récente concernant le syndrome de Rett lorsque les données paraissaient pertinentes et que les auteurs n'avaient pas restreint les critères d'inclusion aux mutations *MECP2*

Thème	Principales sources	Commentaires
-------	---------------------	--------------

Thème	Principales sources	Commentaires
Echelles d'évaluation dans le syndrome de Rett		
	(FitzGerald et al. 1990)	<u>Analyse de la motricité et du comportement (MBA Motor Behavioral analysis)</u> L'échelle MBA inclut des mesures du comportement/ interactions sociales (intervalle 0–64), une évaluation orofaciale/respiratoire (intervalle 0–28) et une évaluation motrice et des signes physiques (intervalle 0–56). L'échelle est plus exhaustive que la CSS car elle permet d'évaluer la dysfonction motrice, comportementale, respiratoire tout en étant dynamique. Il existe une redondance entre les échelles MBA et CSS. La différence entre les 2 échelles est que la MBA est plus exhaustive et la CSS porte plutôt sur des signes développementaux.
	(Mount et al. 2002)	<u>Le questionnaire Rett Syndrome Behavior Questionnaire (RSBQ) permet d'évaluer le phénotype comportemental dans le Rett.</u> Il s'agit d'une checklist de 42 items comportementaux et émotionnels chez les filles Rett avec pour but de définir les types et la sévérité des symptômes comportementaux chez les filles Rett par rapport aux filles atteintes d'une déficience intellectuelle sévère. Huit domaines sont explorés : humeur générale, problèmes respiratoires, comportement des mains, mouvements répétitifs de la face, balancement du tronc et le faciès sans expression, les comportements nocturnes, anxiété/frayeur et la capacité à marcher/tenir debout.

2.16 Survie et causes de décès

Aucune étude n'est spécifiquement dédiée au syndrome *FOXP1* (ou autres encéphalopathies épileptiques-dyskinétiques) et aucun article de la littérature concernant le syndrome de Rett ne s'applique au syndrome *FOXP1*. En l'état actuel des connaissances, aucune donnée n'est disponible.

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, CRM DI Paris Necker

Groupe de travail multidisciplinaire

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

Groupe de lecture

- Pr Stéphane Auvin, neuropédiatre, Paris, CRM Epilepsies Rares
- Pr Thierry Bienvenu, généticien biologiste, Paris
- Camille Compte, assistante sociale, Paris
- Pr Delphine Héron, généticienne, Paris, CRM DI Paris Salpêtrière
- Dr Sébastien Moutton, Dijon, CRM CLAD Est
- Pr Nicole Philip, CRM CLAD Sud Est
- Dr François Rivier, neuropédiatre, Montpellier, CRM 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 FOXG1 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.

Références bibliographiques

Diagnostic clinique et moléculaire du syndrome *FOXG1*

- 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). "FOXG1 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). "FOXG1 syndrome: genotype-phenotype association in 83 patients with FOXG1 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 FOXG1 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 FOXG1 mutations: two novel cases of congenital Rett variant." *Neurogenetics* **11**(2): 241-249.
- Philippe, C., D. Amsellem, C. Francannet, L. Lambert, A. Saunier, F. Verneau and P. Jonveaux (2010). "Phenotypic variability in Rett syndrome associated with FOXG1 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 FOXG1 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 FOXG1 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 FOXG1 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 (FOXG1) 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 FOXG1 mutation in a boy with congenital variant of Rett syndrome." *Neurogenetics* **12**(1): 1-8.
- 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 FOXG1 give rise to a congenital variant Rett syndrome-like phenotype." *Eur J Hum Genet* **21**(5): 522-527.
- Allou, L., S. Julia, D. Amsellem, S. El Chehadeh, L. Lambert, J. Thevenon, Y. Duffourd, A. Saunier, P. Bouquet, S. Pere, A. Moustaine, L. Ruau, 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 FOXG1 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 FOXG1 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 FOXG1 by ring chromosome 14." *Mol Cytogenet* **8**: 24.
- Kumakura, A., S. Takahashi, K. Okajima and D. Hata (2014). "A haploinsufficiency of FOXG1 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 FOXG1B 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 FOXG1 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. Manolakos and N. Chaliasos (2016). "Partial monosomy14q involving *FOXG1* 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 *FOXG1*, with the coding region of *FOXG1* 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 *FOXG1* mutations or reduced expression due to a position effect at 14q12." *Eur J Hum Genet* **21**(12): 1349-1355.
- Seltzer, L. E., M. Ma, S. Ahmed, M. Bertrand, W. B. Dobyns, J. Wheless and A. R. Paciorkowski (2014). "Epilepsy and outcome in *FOXG1*-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 *FOXG1*: 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 *FOXG1* 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 *FOXG1* 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 *FOXG1* 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 *FOXG1* in a girl with refractory epilepsy and intellectual impairment." *Eur J Med Genet* **52**(6): 440-442.
- 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 *FOXG1* and *MECP2* Disorders: A New Method for Characterization of Developmental Encephalopathies." *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. Dilena, 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. Merckenschlager, N. Michelberger, C. Minetti, H. Muhle, J. Phalin, K. Ramsey, A. Romeo, J. Schallner, I. Schanze, M. Shinawi, K. Sleepers, 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. Maignier, 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. Carrs, 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. Dobrzaniecka, 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. Kadera, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, F. Tanaka, M. Kato, K. Ogata, H. Saitsu 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, G. 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.
- 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 FOXG1-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 FOXG1 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 FOXG1 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 FOXG1 Mutations in Patients with Clinical Evidence of the FOXG1 Syndrome." *Mol Syndromol* **3**(6): 284-287.
- Guerrini, R. and E. Parrini (2012). "Epilepsy in Rett syndrome, and CDKL5- and FOXG1-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 FOXG1-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 FOXG1-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 FOXG1 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 FOXG1 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lane, J. B., H. S. Lee, L. W. Smith, P. Cheng, A. K. Percy, D. G. Glaze, J. L. Neul, K. J. Motil, J. O. Barrish, S. A. Skinner, F. Annese, L. McNair, J. Graham, O. Khwaja, K. Barnes and J. P. Krischer (2011). "Clinical severity and quality of life in children and adolescents with Rett syndrome." *Neurology* **77**(20): 1812-1818.
- Parisi, L., T. Di Filippo and M. Roccella (2016). "The Quality of Life in Girls with Rett Syndrome." *Ment Illn* **8**(1): 6302.
- Killian, J. T., Jr., J. B. Lane, H. S. Lee, J. H. Pelham, S. A. Skinner, W. E. Kaufmann, D. G. Glaze, J. L. Neul and A. K. Percy (2016). "Caretaker Quality of Life in Rett Syndrome: Disorder Features and Psychological Predictors." *Pediatr Neurol* **58**: 67-74.
- 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.
- 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.