

6ème CONFERENCE EUROPEENNE DU SYNDROME DE RETT, TAMPERE, FINLANDE

La sixième conférence européenne Rett a eu lieu les 27 et 28 septembre 2019 à Tampere, en Finlande. L'association finlandaise a fait un excellent travail et a été un hôte très chaleureux pour les 180 participants venus de 18 pays du monde. Pendant ces deux jours, il y avait deux salles avec des sessions en parallèles. Il y a eu des exposés sur les essais cliniques et la recherche, la communication, la thérapie physique, l'épilepsie, la qualité de vie, les problèmes de comportement et les problèmes de sommeil.

Accès aux exposés : Tous les exposés sont téléchargeables (en anglais) sur le site :

<https://www.rett2019tampere.fi/luennoitsijat>

Sur ce site, vous trouverez également une présentation des intervenants et des résumés de certains exposés (en anglais, mais la traduction en français est jointe en annexe de ce compte rendu). La traduction en français de certains exposés sera prochainement disponible sur le site de l'AFSR. Pour réaliser ces traductions, nous cherchons des bénévoles pour nous aider. Merci pour cela d'écrire à l'AFSR à contact@afsr.fr

Réunion annuelle du RSE:

La réunion annuelle du Rett Syndrome Europe a réuni 18 représentants. Au sein du RSE, nous avons créé une commission scientifique dont Danijela Szili est responsable. Nous souhaiterions inviter les parents à se former chez Eurordis afin de pouvoir participer dans des réunions scientifiques <https://openacademy.eurordis.org/>

La prochaine formation prévue est la Summerschool 2020 pour laquelle les inscriptions sont à faire avant le 30 novembre 2019: <https://sondage.inserm.fr/index.php/68746/lang-en?fbclid=IwAR0tOoCSl9BjqDvXoGPV54Crv8RBRIVzD9UmGOfbI-MYT3InAFqrK2v5uZ0>

La prochaine réunion RSE aura lieu l'année prochaine à Lisbonne les 20 et 21 novembre. C'est une réunion sans congrès, car les congrès européens ne sont organisés que tous les deux ans. Cette réunion sera très importante car 3 membres du conseil doivent être remplacés. Il y a déjà 6 candidats, le choix sera déterminant pour la politique future.

Le prochain congrès mondial aura lieu du 30 septembre au 3 octobre en Australie. Plus d'informations à ce sujet sur le lien suivant: <http://rettworldcongress.org/>

Résumé des principaux exposés:

Lotan Meir (Israël) s'est concentré sur les nombreux avantages de la marche.

Remarquablement, les personnes atteintes du syndrome de Rett peuvent réacquérir la marche après 5, 12 et même 23 ans en fauteuil roulant. C'est aussi un phénomène normal que 80% des marcheurs perdent cette capacité une fois dans leur vie. Il faut à ce moment initier une thérapie de rééducation intensive. Une amélioration peut être réalisée à l'aide d'un tapis roulant ou d'un traitement ABA. Le syndrome de Rett ne contient aucun élément pathologique expliquant la perte de la capacité de marcher. Certaines personnes atteintes du syndrome de Rett n'aiment pas marcher, il est donc extrêmement important de trouver une bonne motivation.

Encore par Lotan Meir, les lignes directrices pour une intervention en physiothérapie. Le thérapeute doit croire en la capacité des personnes atteintes du syndrome de Rett et travailler avec elles avec respect et en partant du principe qu'elles comprennent beaucoup plus qu'elles ne peuvent en démontrer. Construire un lien affectif est très important pour amener la personne atteinte du syndrome de Rett à coopérer. La participation de tous les prestataires de soins de santé est également cruciale. Les personnes atteintes du syndrome de Rett craignent les mouvements, ainsi un environnement sécurisant, avec de bons motivateurs, la communication, la musique, la répétition, le timing ou un mouvement de stabilité de la formation de base sont essentiels. Meir pense que l'UpSee est une option utile pour les enfants qui ne peuvent pas marcher. Cela les aide à expérimenter le mouvement de manière positive et réduit leur peur du mouvement. Cet appareil peut être utilisé dans le cadre de séances de physiothérapie.

Il y avait aussi une étude intéressante sur les problèmes de comportement présentée par **Walter Kaufmann (US)**, il aimerait faire cette étude à plus grande échelle et demande la collaboration de pays intéressés. Un meilleur instrument comportemental a été conçu : le RettBe 2.0. Les traitements suggérés pour les problèmes de comportement sont la communication, la thérapie comportementale telle que l'ABA, des médicaments tels que les antidépresseurs pour l'anxiété, les antipsychotiques pour le comportement perturbateur et l'automutilation, le DEA comme stabilisateur de l'humeur, le traitement des symptômes du TDAH, traitement combiné de problèmes de comportement et de sommeil (par exemple, alpha-agonistes, la mirtazapine en tant que traitement potentiel le plus récent, ou de problèmes de comportement et respiratoires (par exemple, Buspiron).

J'ai bien aimé la présentation de **Anne Marie Bisgaard du Centre d'Expertise Rett au Danemark** qui nous a montré l'évolution des causes de mortalité au long des années. Grâce à une meilleure connaissance du syndrome de Rett, une bonne prise en charge, nous voyons que les causes de mortalités ne sont plus liées à la malnutrition mais sont plutôt désormais de nature cardiorespiratoires. Sa présentation portait sur l'importance d'une bonne transition vers les services pour adultes afin de préserver au mieux leur qualité de vie. D'après les résultats de la base de données de l'Australie 70% des patients Rett sont encore en vie après 45 ans (> 1 000 participants)

Anne Marie Bisgaard se penche aussi sur les troubles du sommeil dans le syndrome de Rett. Ils sont associés à davantage de somnolence diurne, d'épilepsie et de problèmes respiratoires. Les troubles du sommeil sont chroniques et ont un impact considérable sur la qualité de vie de l'enfant et de la famille. Étonnamment, il n'existe pas beaucoup de preuves d'un traitement médical efficace des troubles du sommeil chez Rett. Cependant, les médicaments peuvent aider dans certaines situations et cela peut varier d'un pays à l'autre. Le plus utilisé est la mélatonine. La première chose à regarder est l'hygiène du sommeil et la mise en place d'une routine de coucher avec l'heure du coucher et tout ce dont ils ont besoin pour aider à se détendre, par exemple un bain chaud, la lecture, le chant / musique, etc. Aussi une pièce pas trop chaude et pas trop de lumière.

Aglaia Vignoli (It) a parlé de la qualité de vie dans les familles, concept large influencé de manière complexe par la santé physique, l'état mental, les croyances personnelles, les relations sociales. Cette étude est utile pour identifier les problèmes afin d'optimiser le bien-être de toute la famille. Cela peut aider à évaluer l'efficacité de la gestion des soins de santé et à développer des stratégies appropriées et rentables. Un meilleur soutien est donc une nécessité, en particulier lors du diagnostic, de l'adolescence et du passage à l'âge adulte. L'accès des organisations de patients à un soutien de qualité et rapide est essentiel.

Gillian Townend, Anna Urbanowicz, Helena Wandin, Theresa Bartolotta, Léopold Curfs;
Directives internationales pour la gestion de la communication pour les personnes atteintes du syndrome de Rett, points retenus: «On sous-estime souvent le potentiel de communication des personnes atteintes du syndrome de Rett» et il n'est jamais trop tôt ou trop tard pour commencer un plan de communication
(Ces directives seront bientôt disponibles en téléchargement gratuit sur rettsyndrome.org)

Walter Kaufman a fait le point sur les tests de thérapie génique, les principes et les différentes phases des études cliniques.

La cassette de thérapie génique AVXS-201, appartenant à AveXis, filiale de la société Novartis, est toujours en phase préclinique. L'essai clinique prévu pour cette année a été officiellement reporté. Extrait de la déclaration officielle de la société:

"En raison d'inquiétudes quant à l'intégrité des données concernant une procédure de test spécifique chez l'animal utilisée dans le développement de Zolgensma et incluse dans la demande, nous avons décidé de réévaluer la qualité des données et la conformité du travail préclinique d'AVXS-201. Nous avons choisi d'ajouter des études précliniques cruciales répétées et supplémentaires, ainsi que de nouveaux contrôles de qualité. Une fois ces études terminées, nous soumettrons l'IND révisé (nouveau médicament expérimental) à la FDA dans le but de passer rapidement aux essais cliniques sur des patients atteints du syndrome de Rett. Nous prévoyons que ces enquêtes supplémentaires et l'achèvement de l'IND prendront jusqu'à la mi-2020. "

Bien que cela ne soit pas une bonne nouvelle pour notre communauté Rett, nous espérons que les efforts déployés pour trouver de meilleures solutions produiront les résultats souhaités. Walter est également intervenu sur Anavex 2-73 dont il est le directeur scientifique, actuellement mis à l'essai en Amérique et en Australie. Quelques résultats encourageants ont été obtenus. Les stéréotypies, les problèmes de respiration et les taux de glutamate (un bon signe de la fonction cérébrale) ont été réduits. C'était aussi bien toléré. Ils espèrent pouvoir faire des tests dans un proche avenir.

Prof. Jean-Christophe Roux, Institut Inserm, France a présenté ses travaux que vous connaissez tous avec la BDNF

Prof. Jeffrey Neul a mis à jour le tableau des essais cliniques sur le syndrome de Rett www.clinicaltrials.gov.

Le trophinetide (NNZ-2566) est un nouvel analogue synthétique du tripeptide amino-terminal, le glycine proline glutamate (GPE) de l'IGF-1 (facteur de croissance 1 analogue à l'insuline). Il a été développé à l'origine pour une utilisation dans les lésions cérébrales traumatiques. Il aide les cellules à se régénérer.

Le programme clinique Trophide dans le syndrome de Rett a déjà deux études de phase I et II terminées avec des résultats positifs déjà publiés. Le médicament est un liquide qui peut être administré par voie orale. Les résultats de la phase II ont été publiés dans Neurology en 2019: <https://n.neurology.org/content/neurology/early/2019/>

Neuren Pharmaceuticals s'est associée à Acadia Pharmaceuticals pour bien se préparer aux essais cliniques de phase III (Lavendar) prévus pour la fin de cette année. Si ces produits obtiennent de bons résultats et qu'ils sont approuvés par la FDA, le trophinide sera disponible en Amérique. Il faudrait ensuite l'approbation de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour que le trophinide soit disponible dans l'Union européenne.

Lietaer Caroline, Danijela Szili, Gérard Nguyen, Rett Syndrome Europe
Alice Seror, Jean-Luc Legras, AFSR

ANNEXE – Présentation des intervenants et résumé de certains exposés

1er JOUR: Vendredi 27 Septembre 2019

Jean-Christophe Roux

Restoration of BDNF metabolism to improve Mecp2 knock-out mice symptoms Restauration du métabolisme du BDNF pour améliorer les symptômes des souris MECP2

(Le facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF) est une petite protéine qui stimule la production de nouvelles cellules cérébrales et renforce celles qui existent déjà)

Le Dr Jean-Christophe Roux s'intéresse depuis longtemps à la neurophysiologie du développement, qui a débuté lors de son doctorat obtenu à l'Université de Lyon en 2000 et s'est poursuivi avec l'étude du contrôle respiratoire et de son développement néonatal en postdoc à l'institut Karolinska. Son expertise en contrôle de la respiration l'a amené à travailler sur le syndrome de Rett et le Dr Roux faisait partie de l'une des premières équipes à décrire les anomalies respiratoires dans un modèle préclinique du syndrome de Rett. Suite à ces résultats, le Dr Roux a proposé un traitement pharmacologique capable d'améliorer les défauts respiratoires et d'augmenter la durée de vie d'un modèle de souris Rett, ce qui a jeté les bases d'un essai clinique de phase IIa sous la supervision du Professeur Josette Mancini (Département de neurologie pédiatrique - Hôpital Universitaire de Marseille). Par la suite, se concentrant sur d'autres systèmes affectés par Mecp2, le Dr Roux a fait une découverte importante démontrant que le transport axonal était altéré en l'absence de Mecp2 et que le traitement à la cystéamine, connu pour restaurer la dynamique intracellulaire et la sécrétion de BDNF, améliorait la longévité et les déficits moteurs chez la souris Rett. Le potentiel thérapeutique de cette molécule semblait très prometteur et un nouvel essai clinique est en cours de mise en place à Paris. Plus récemment, nous avons développé un projet de thérapie génique utilisant une version de Mecp2 optimisée pour les codons sous le contrôle d'un promoteur court de Mecp2. Nous avons démontré l'efficacité de notre stratégie d'amélioration des phénotypes moteurs et autonomes après l'injection dans la veine de la queue du vecteur AAV9.

En tant que chercheur principal dans le domaine du syndrome de Rett (RTT), le Dr Roux est l'auteur de plus de 45 publications internationales et a reçu de nombreuses subventions nationales et internationales, notamment de 2 réseaux européens (Dischrom, Eurorett).

En plus de la recherche, le Dr Roux enseigne la neurophysiologie dans trois universités différentes et investit également dans le soutien à l'Association de familles concernées par le syndrome de Rett en étant membre du conseil consultatif scientifique de l'Association française du syndrome de Rett (AFSR) depuis 2005. Il participe également à des initiatives de vulgarisation scientifique, comme celles qui font la promotion de la recherche auprès du public (téléthon) et auprès des familles de personnes atteintes du syndrome de Rett (Journée des maladies rares, réunion de l'AFSR).

Walter Kaufmann

Behavioral Problems in Rett Syndrome - An Emerging Issue

Les troubles du comportement dans le syndrome de Rett - Un problème émergent

Le Dr Walter E. Kaufmann est le médecin en chef de Anavex Life Sciences Corp. Il compte plus de 20 ans d'expérience en études cliniques axées sur le développement de nouvelles thérapies pour les troubles génétiques associés à une déficience intellectuelle. Avant Anavex, le Dr Kaufmann était directeur du centre de recherche translationnelle du Greenwood Genetic Center, où il était également titulaire de la chaire Ravenel Boykin Curry en thérapie génétique. Il occupe des postes auxiliaires à la faculté de médecine de l'Université Emory, où il est professeur auxiliaire de génétique humaine, et à la faculté de médecine de l'Université de Californie à Davis, où il est chercheur invité au département de neurologie. Le Dr Kaufmann est également chercheur affilié au Simons Center for Social Brain du Massachusetts Institute of Technology. Avant ces nominations académiques, le Dr Kaufmann était professeur de neurologie à la Harvard Medical School et professeur de pathologie, neurologie, pédiatrie, psychiatrie et radiologie à la faculté de médecine de l'Université Johns Hopkins.

Les recherches du Dr. Kaufmann ont été principalement axées sur le syndrome de Rett, un domaine dans lequel il a publié de nombreux ouvrages sur la neurobiologie et les aspects cliniques, en mettant l'accent sur les problèmes de comportement. Il a été fondateur et dirigeant de RettSearch, le consortium international de chercheurs cliniques sur le syndrome de Rett. À ce titre, il a co-écrit les directives de diagnostic actuelles pour le trouble. Il a également édité le premier manuel clinique sur le syndrome de Rett, publié à la fin de 2017. Le Dr Kaufmann a également été co-chercheur principal de l'étude d'histoire naturelle du syndrome de Rett financée par les NIH (programme RDCRN). Il a également dirigé les efforts de développement de

biomarqueurs et de mesures de résultats pour le syndrome de Rett et le syndrome de l'X fragile. Le Dr Kaufmann a joué différents rôles, notamment enquêteur sur site, chercheur principal et membre / président du DSMB, dans près de 20 essais de médicaments destinés au traitement des troubles du développement neurologique. Dans ce contexte, il a été impliqué dans pratiquement tous les essais de médicaments à base neurobiologique pour le syndrome de Rett. Ses recherches ont été financées par le NIH, le DOD et le CDC (il est membre du comité directeur de l'étude de l'histoire naturelle du CDC sur le syndrome financé par le CDC) et par des fondations de la recherche, y compris Rettsyndrome.org.

Le Dr. Kaufmann a publié plus de 220 articles de journaux, dont la plupart sont des publications originales. Il a également été membre de plusieurs comités de rédaction et critique de plus de 100 revues scientifiques. Le Dr Kaufmann a également été membre du groupe de travail sur les troubles neurodéveloppementaux du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux - cinquième édition (DSM-5), qui a élaboré les lignes directrices actuelles en matière de diagnostic de la déficience intellectuelle et des troubles du spectre autistique.

Jennifer McComas

Functional Communication Training for individuals with Rett syndrome: breaking down geographic barriers with videoconferencing Technology Formation en communication fonctionnelle pour les personnes atteintes du syndrome de Rett: briser les barrières géographiques grâce à la technologie de la vidéoconférence

Mme McComas est professeure d'éducation spécialisée / psychologie de l'éducation et professeure au Rodney S. Wallace pour la promotion de l'enseignement et de l'apprentissage à l'Université du Minnesota. Ses recherches translationnelles informent à la fois la science comportementale fondamentale et la science appliquée. Ses interventions visent à améliorer la communication précoce et à résoudre les problèmes graves de comportement. Elle dirige un laboratoire de télésanté qui surmonte les obstacles géographiques afin de permettre des interactions fréquentes avec les familles d'individus ayant des besoins de communication complexes, des troubles intellectuels et du développement et de graves problèmes de comportement. M. McComas a plus de 70 études empiriques évaluées par des pairs.

Sa recherche a été financée par l'Institut National de la Santé et le Département d'éducation des États-Unis. Elle a été rédactrice en chef du Journal d'éducation comportementale, ancien rédacteur en chef adjoint du Journal d'analyse appliquée du comportement et actuellement siège en tant que rédacteur associé invité et membre du comité de rédaction de plusieurs revues savantes.

(Alice Seror, ce que j'ai noté : Mme McComas propose aux familles un coaching à distance sur la communication, sous forme de téléconsultations 2 à 3 fois par semaine en anglais.)

Mari Wold Henriksen

Epilepsy in Rett syndrome from a lifetime perspective L'épilepsie dans le syndrome de Rett sur toute la durée de la vie

Mari Wold Henriksen est une clinicienne travaillant au département de neurologie et au centre d'habilitation des adultes du Vestre Viken Hospital Trust, à Drammen, en Norvège. Le Dr Henriksen a présenté sa thèse sur le syndrome de Rett - aspects cliniques et génétiques, en juin et attend une date pour la défendre. La thèse porte sur la santé, et en particulier l'épilepsie, chez les adultes atteints du syndrome de Rett et de la variation phénotypique et génotypique du syndrome de Rett et des différences de caractéristiques cliniques entre des individus de génotypes différents. En tant que clinicien, le Dr Henriksen est responsable du suivi médical des adultes (> 16 ans) atteints du syndrome de Rett dans sa région depuis 2014.

TITRE DE LA PRESENTATION : L'épilepsie dans le syndrome de Rett - sur toute la durée de la vie. La présentation décrira les caractéristiques cliniques de l'épilepsie dans le syndrome de Rett à différentes étapes de la vie, en s'appuyant sur les données d'une revue de la littérature et de nos propres recherches. Le résumé ci-dessous résume notre article intitulé «L'épilepsie dans le syndrome de Rett classique: évolution et caractéristiques à l'âge adulte»:

AUTEURS: Mari Wold Henriksen, Hilde Breck, Stephen von Tetzchner, Benedicte Paus, Ola H. Skjeldal, Eylert Brodtkorb

OBJET : Le syndrome de Rett (RTT) est un trouble neurodéveloppemental qui touche presque exclusivement les femmes. L'épilepsie est une caractéristique clinique majeure, mais son évolution à long terme avec le syndrome de Rett n'a pas été suffisamment explorée. Cette étude porte sur le développement de l'épilepsie chez les adultes atteints du syndrome de Rett.

MÉTHODES : Les femmes ayant reçu un diagnostic de syndrome de Rett en Norvège ont été invitées à participer. Les parents / aidants d'enfants ont été interrogés, les filles / femmes ont été examinées et leur dossier médical a été étudié. Les participants ont été classés en fonction de l'âge, de l'épilepsie, des types de crises et des groupes de gravité des mutations. La sévérité du syndrome de Rett a été évaluée (score d'épilepsie exclu).

RÉSULTATS : 70 femmes ont été intégrées à l'étude. La présence d'épilepsie active (avec des crises au cours des cinq dernières années) était similaire dans tous les groupes d'âge de plus de 10 ans: 11 (65%) chez les adolescents (11-20 ans), 9 (60%) chez les jeunes adultes (21-30 ans).) et 14 (67%) chez les participants de plus de 30 ans. Les crises tonico-cloniques au cours de la dernière année étaient présentes dans 55, 67 et 64% des cas et des crises $\geq$ hebdomadaires dans 27, 45 et 50% des groupes d'âge respectifs. Dans le groupe le plus âgé (> 30 ans), seulement 19% avaient obtenu un contrôle des crises depuis > 5 ans et 14% n'avaient jamais eu de crise. L'activité épileptique était en corrélation avec le score de sévérité du syndrome de Rett, alors que la relation avec le type de mutation demeurait ambiguë.

CONCLUSION : L'épilepsie reste une préoccupation majeure chez les adultes atteints du syndrome de Rett. Les deux tiers des femmes de plus de 30 ans étaient atteintes d'épilepsie active et 50% d'entre elles avaient des crises au moins une fois par semaine.

(Alice Seror, ce que j'ai noté : En général, l'épilepsie arrive entre 2 et 5 ans. L'apparition après 10 ans est rare. A l'âge adulte, elles font en général moins de crises. Les filles les plus à risque sont celles qui ne marchent pas, ont une gastrotomie, ont eu des hospitalisations et ont un retard de croissance et une microcéphalie. La France a posé la question sur le cannabidiol: « je n'ai aucune expérience du cannabidiol et ne peux pas me prononcer ». Une maman finlandaise a pris la parole « je n'ai pas d'expérience mais je lis beaucoup d'articles sur le sujet et j'espère vraiment que je pourrai bientôt avoir de l'expérience » Jeffrey Neul a pris la parole et expliqué que la recherche était active sur le sujet aux US.)

Kaveh Vefagh

Tobii Dynavox - Eye gaze in Sensory and AAC

L'utilisation du pointage visuel dans les échanges sensoriels et la communication améliorée et alternative

A présenté en lieu et place de : Lotta Lintula

Lotta Lintula travaille comme orthophoniste à la clinique ambulatoire de l'hôpital universitaire de Tampere pour les personnes ayant une déficience intellectuelle. Un travail clinique sur le syndrome de Rett l'a amenée à mener sa thèse de doctorat à l'université de Tampere sur la technologie du pointage visuel dans la communication assistée utilisée par les personnes atteintes du syndrome de Rett.

LA TECHNOLOGIE EYE-GAZE EN TANT QUE DISPOSITIF DE COMMUNICATION : INTERPRÉTATIONS DES PARENTS ET DES PROFESSIONNELS EN DECRIVANT UNE DEMARCHE DE REEDUCATION D'UNE PERSONNE ATTEINTE DU SYNDROME DE RETT

Mesurer les compétences linguistiques d'une personne atteinte du syndrome de Rett est extrêmement difficile en raison de ses handicaps dans la motricité et la communication. En outre, lorsqu'une personne ne peut pas communiquer d'une façon différente ses points de vue, la prise de décision repose en grande partie sur des interprétations données par les aidants et les professionnels de santé. Le but de cette étude était de déterminer comment le point de vue des parents influençait les observations dans les rapports des professionnels, lorsqu'ils décrivaient la procédure à suivre pour apprendre à utiliser le pointage visuel comme outil de communication.

Trois adolescentes atteintes du syndrome de Rett ont pris part à une intervention qui a duré trois ans. Des rapports professionnels ont été écrits pour documenter la capacité à apprendre et à progresser des participants, pour définir les objectifs de l'intervention et pour décrire la démarche suivie. Les parents ont été interrogés en se concentrant sur leurs expériences lors de l'intervention. La Classification internationale du handicap fonctionnel et de la santé (ICF) a été utilisée pour l'analyse des données.

Tous les sujets ont appris à utiliser le pointage visuel comme outil de communication. Lorsque les professionnels faisaient leur rapport sur la communication, ils décrivaient en général comment un participant exprimait un sujet donné et l'amélioration de la communication était généralement décrite comme une nouvelle compétence acquise. Les parents, cependant, étaient plus concentrés sur les significations de la communication que sur les moyens. Les entretiens avec les parents comprenaient des descriptions des changements dans les possibilités de participation des

participants plutôt que de nouvelles compétences. Les parents et les professionnels ont considéré la motivation de la participante comme un facteur important.

Lors des entretiens avec les parents, la motivation était le facteur causal le plus souvent mentionné. Dans les rapports des professionnels, la motivation du participant était considérée comme un facteur de causalité dans l'exécution des tâches, l'observation et la communication. La motivation rendait la directive donnée au participant moins difficile à exécuter. Certains points de vue contradictoires entre les parents et les professionnels au cours de l'intervention ont été documentés, ce qui peut s'expliquer par les différentes interprétations de la façon dont le participant interagissait.

(Alice Seror, ce que j'ai noté : Les clefs du succès sont la motivation (contenu approprié), la posture (bonne installation) et la pratique (exposition maximale) ! Il faut exposer l'enfant toute la journée, sinon ça va lui prendre des années pour apprendre cette nouvelle langue. Ce n'est pas magique. Les yeux doivent être parallèles à l'écran. Il existe des jeux pour travailler la commande oculaire. Notamment un jeu de peinture : une école à Reykjavik a fait une exposition des peintures des enfants. Quand l'enfant regarde = commenter, décrire. A suivre sur facebook : Angel Ava . Snap Core first : peuvent venir organiser des formations gratuites)

Lotan Meir

Focus on walking with RS

Focus sur la marche avec le syndrome de Rett

Meir Lotan M.Sc.PT Ph.D. est kinésithérapeute et Professeur d'Université à Tel Aviv. Il a travaillé avec des filles atteintes du syndrome de Rett au cours des 26 dernières années. Il fait partie de l'équipe nationale d'évaluation d'Israël et a reçu en consultation environ 500 filles atteintes du syndrome de Rett à travers le monde. Il travaille comme physiothérapeute avec 15 filles chaque semaine. Il a écrit 30 articles et 4 livres sur le syndrome de Rett et a mené de nombreux programmes de recherche sur ce sujet.

Résumé de la présentation LA MARCHÉ AVEC LE SYNDROME DE RETT

La présentation abordera différents sujets liés à la marche dans le syndrome de Rett comme:

- Comment améliorer la capacité à marcher chez les jeunes enfants atteints du syndrome de Rett et CDKL5 à l'aide du dispositif UpSee.
- Marche autonome et perte de la capacité à marcher avec le syndrome de Rett au fil des ans
- Entraînement sur tapis roulant pour améliorer la fonction et la forme physique avec le syndrome de Rett
- Comment retrouver la capacité à marcher chez un adulte atteint du syndrome de Rett après l'avoir perdue
- Comment améliorer la capacité à marcher avec le syndrome de Rett en utilisant la méthode ABA.

POINT IMPORTANT : Les différents projets de recherche et études de cas suggèrent que la marche peut être acquise avec de l'aide même dans les cas graves d'atteinte du syndrome de Rett, qu'elle peut améliorer l'état général d'une personne atteinte du syndrome de Rett, qu'elle peut être retrouvée dans certaines conditions après que la personne l'ait perdue et enfin qu'elle peut être améliorée chez des personnes atteintes du syndrome de Rett qui préfèrent éviter de marcher.

La présentation propose un outil spécifique pour les professionnels du paramédical travaillant avec cette population pour les aider à mettre en œuvre des programmes similaires en raison de l'importance d'un style de vie actif pour toutes les personnes, qu'elles soient avec ou sans handicap.

(Alice Seror, ce que j'ai noté :

Pourquoi la marche est-elle importante ? : prévenir l'ostéoporose, prévenir la constipation, prévenir les déformations orthopédiques

Astuces :

- faire du tapis roulant tous les jours, acheter un petit podomètre et faire minimum 10 000 pas par jour
- essayer d'associer une fonction à l'exercice : marcher pour aller à table et manger, marcher pour aller écouter la musique, marcher pour aller dans le jardin, marcher pour aller faire de la balançoire, etc.
- faire du tapis roulant renforce la ceinture abdominale et cela aidera pour monter et descendre les escaliers

La peur de tomber vient souvent d'un dysfonctionnement de la proprioception (La proprioception ou sensibilité profonde désigne la perception, consciente ou non, de la position des différentes parties du corps)

Le plus important c'est donc de redonner confiance à l'enfant

Astuces :

- faire des massages de proprioception tous les jours,
- faire de l'assiette vestibulaire assise et debout et à 4 pattes,
- ne pas l'asseoir dans le canapé (aggrave la cyphose),
- faire du trampoline,
- faire des exercices sur un sol instable ou un coussin de pilates mou)

Jeffrey Neul, Update on clinical trials Point à date sur les essais cliniques

Jeffrey Neul, MD, Ph.D., est directeur du Vanderbilt Kennedy Center du centre médical de l'université Vanderbilt et de la chaire Annette Schaffer Eskin et professeur de pédiatrie, de pharmacologie et d'éducation spécialisée à l'université Vanderbilt. Les recherches du Dr Neul portent sur les troubles du développement neurologique d'origine génétique, en particulier le syndrome de Rett et les troubles connexes. Ses travaux vont du travail de base et de la traduction effectuée en laboratoire à l'aide de modèles de maladies animales et cellulaires à la recherche clinique sur l'histoire naturelle de la progression de la maladie et les essais cliniques portant sur ces troubles.

Le Dr Neul a été responsable administratif de l'étude d'histoire naturelle sur le syndrome de Rett, financée par les NIH, et de troubles associés, et a participé à plusieurs essais terminés et en cours sur le syndrome de Rett, parrainés par l'industrie. Il est actuellement chercheur principal et titulaire de l'IND pour la kétamine orale dans le syndrome de Rett. En outre, il dirige un laboratoire de traduction évaluant des biomarqueurs et conduisant des essais précliniques dans des modèles de maladie du syndrome de Rett. Auparavant, il était chef de division de neurologie infantile à l'Université de Californie à San Diego et auparavant, il était membre du corps professoral du Baylor College of Medicine de Houston, au Texas.

Aglaia Vignoli The quality of life of rett people La qualité de vie des personnes atteintes du syndrome de Rett

Aglaia Vignoli est professeure agrégée de neurologie infantile et de psychiatrie au département des sciences de la santé de l'Université de Milan, en Italie. Son expertise de recherche porte sur les aspects neurologiques des maladies rares, principalement l'épilepsie et les caractéristiques neurophysiologiques. L'un de ses principaux domaines de recherche est le syndrome de Rett (RTT). Au cours des dernières années, elle a contribué à mieux définir les caractéristiques neurophysiologiques de ce syndrome (par exemple, les stéréotypies, la réponse aux médicaments antiépileptiques, les caractéristiques neurophysiologiques et cognitives).

Travaillant au sein d'une équipe multidisciplinaire, elle a coordonné un groupe de consultants en Italie et élaboré des recommandations pour le diagnostic et la gestion du syndrome de Rett (publiée en ligne à l'adresse: www.malattierare.marionegri.it). Grâce à son expertise dans le diagnostic et le suivi des patients atteints du syndrome de Rett, elle a été impliquée dans le développement et la mise en œuvre de la base de données Rett Network (<https://www.rett-databasenetwork.org>) en tant que coordinatrice locale.

En collaboration avec un groupe de médecins et de généticiens, elle a également caractérisé le phénotype électro-clinique du syndrome de duplication MECP2 et a soutenu la recherche sur les aspects immunologiques de ce syndrome.

RÉSUMÉ La qualité de vie des personnes atteintes du syndrome de Rett

Vivre avec une maladie rare et complexe telle que le syndrome de Rett a un impact considérable sur les personnes touchées et leurs familles. Cela est vrai non seulement pour les problèmes médicaux, mais aussi pour leur bien-être physique, psychologique et social, des domaines qui ont été identifiés comme déterminants pour la qualité de vie (QV) des personnes atteintes. Bien que de nombreuses mesures de la qualité de vie puissent être utilisées pour les enfants ou les personnes handicapées mentales, aucune d'entre elles n'a reflété la complexité du syndrome de Rett. Ce n'est que récemment que de nouveaux outils destinés à explorer systématiquement la qualité de vie des personnes atteintes du syndrome de Rett ont été développés.

Les instruments utilisés pour mesurer la qualité de vie des filles Rett, axés sur les entretiens avec les parents, ont permis d'identifier des paramètres qualitatifs et quantitatifs. Dans la plupart des études, la gravité de la maladie, la capacité de communiquer et l'âge sont les variables les plus fréquentes liées à la qualité de vie. Il est important d'identifier les domaines de la qualité de vie qui sont spécifiquement affectés par le syndrome de Rett afin de traiter des soins futurs utiles, qui devraient fournir une intervention ciblée non seulement sur la gestion des problèmes de santé, mais

également sur les actions sociales et environnementales. Ce type d'interventions peut permettre d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles.

Anne-Marie Bisgaard

Medical and physical follow-up of adults with Rett syndrome

Suivi médical et physique des adultes atteints du syndrome de Rett

Anne-Marie Bisgaard est une pédiatre consultante spécialisée dans les troubles du développement neurologique et les maladies rares. Elle travaille au centre pour le syndrome de Rett et au centre pour les maladies rares de l'hôpital universitaire de Copenhague, Rigshospitalet. Depuis 2011, elle dirige le centre national danois Rett, qui a ensuite été créé pour les enfants et les adultes atteints du syndrome de Rett. Elle a fait son doctorat dans le domaine de la génétique clinique en 2007 (Le phénotype des patients présentant des anomalies chromosomiques submicroscopiques et un retard mental. Description des nouveaux syndromes de microdélétion). Depuis lors, ses recherches ont porté sur les troubles neurodéveloppementaux, qui ces dernières années concernaient principalement le syndrome de Rett et les troubles associés, ainsi que le syndrome de Cornelia de Lange. L'accent est mis à la fois sur les causes moléculaires et les mécanismes de la maladie, sur les problèmes cliniques et sur la manière de les gérer.

Ses travaux cliniques portent sur différentes maladies rares, notamment le syndrome de Rett. Les personnes atteintes du syndrome de Rett sont suivies tout au long de leur vie par une équipe multidisciplinaire. Les visites donnent lieu à un rapport individuel sur des problèmes médicaux, physiothérapeutiques, comportementaux et de communication. Les familles ont également accès aux conseils d'un diététicien et d'un assistant social associé au centre.

2nd JOUR: Samedi 28 Septembre

Meir Lotan (cf présentation de l'intervenant sur 1^{er} Jour)

Physical therapy in Rett syndrome

La physiothérapie dans le syndrome de Rett

Résumé de la présentation LA PHYSIOTHERAPIE DANS LE SYNDROME DE RETT

La présentation décrira les programmes de physiothérapie et d'activité physique à proposer aux personnes atteintes du syndrome de Rett, telles que:

- Améliorer la condition physique et fonctionnelle d'enfants atteints du syndrome de Rett grâce à un programme d'entraînement quotidien avec un tapis roulant.
- Les résultats d'un programme intensif suivi pendant 2 ans mettant en œuvre la méthode d'éducation conductive (Peto)
- Les résultats d'un régime intensif sur la scoliose à différents âges
- Un aperçu sensoriel du syndrome de Rett
- les résultats d'un programme à domicile
- Les résultats d'un programme de rééducation à distance

Conclusion:

La présentation suggérera que les programmes intensifs exécutés quotidiennement sont capables d'améliorer la fonction, la forme physique et de réduire les risques de scoliose des enfants atteints du syndrome de Rett. La présentation suggérera également que de tels programmes intensifs peuvent être réalisés par du personnel non professionnel, sous la supervision d'un physiothérapeute qualifié.

(Alice Seror, ce que j'ai noté :

Les thérapies directes sont importantes. Le plus important est d'avoir un bon relationnel avec le thérapeute, peu importe sa méthode.

Si l'enfant progresse = on continue

Les thérapies indirectes sont encore plus importantes. Il faut former toutes les personnes dans l'environnement de l'enfant (ne pas le porter, plutôt prendre la main, faire marcher pour aller en classe, etc) Assurez-vous qu'il soit aussi actif que possible.

Le thérapeute doit croire dans le potentiel de l'enfant.

Il doit être bienveillant et exigeant, car il faut que les enfants atteints du syndrome de Rett travaillent dur pour progresser.

Il est important que toutes les personnes qui accompagnent une personne atteinte du syndrome de Rett comprennent comment elle communique et connaissent tous les gestes qu'elle utilise pour cela.

Il est Important aussi de prévenir l'enfant de ce qui va se passer ensuite.

Trouver des motivations = clef

S'il y a un nouveau thérapeute, nouvel endroit = donner du temps pour lui montrer, lui laisser le temps

Etre souple dans le programme.

La musique peut motiver +++ pour que la personne participe activement. Chanter et changer les paroles pour que ça devienne sa chanson.

Communication :

Etre attentif à ses expressions .

« oui, je peux voir que tu es fatiguée et que tu préfères te reposer. Mais là, c'est le moment de travailler, on va faire.... Et ensuite tu auras une pause »

Répétition : *la répétition aide à réduire le besoin de s'organiser/planifier, il faut répéter répéter répéter, jusqu'à ce que ça devienne automatique*

Temps de réaction : *attendre que l'enfant fasse de lui-même, ne pas répéter la consigne, laisser du temps, elle est en train de planifier comment faire ce qui lui est demandé*

Utiliser les pictos : *une image pour chaque activité (assiette vestibulaire / 4 pattes / marche / assise active) = par quoi veux-tu commencer ?*

Etre positif : *encourager l'essai, l'effort, mettre le paquet.*

Finir chaque session en disant tout ce qu'elle a bien fait.

Planifier les sessions en respectant le rythme de sommeil et les faire quand l'enfant est en meilleure forme

Si l'enfant est moins bien, semble dans les nuages, faire les mêmes exercices, - intensifs, + lentement

Ne pas avoir la même exigence, mais ne pas non plus annuler la séance

En plus des thérapies :

- Theratog
- Tapis de course
- Prévoir une séance d'assise active (Acheter rocking chair sans dossier ou un tabouret)
- Etre inventif pour aider l'enfant le moins possible, le pousser à être actif

Construire un programme intensif en étant astucieux, sans dépenser d'argent, petit à petit augmenter la difficulté

Le programme doit être 7 jours sur 7 24H/24, mettre son enfant dans une position active pour regarder la télé est également vu en tant que programme, le positionnement correct dans le lit également

Trouver un équilibre entre les parents, la famille, les thérapeutes, les frères et sœurs, les grand parents

Muscles profonds : *important de muscler la ceinture abdominale*

Ne pas donner la main, l'enfant doit trouver son point de stabilité

Pour compenser, les enfants se rigidifient.

SOLUTION ? *Assiette vestibulaire +++ , plateau sur ½ boule, exercices sur surfaces instables, équilibration*

Assiette vestibulaire = à faire tous les jours, assise ou 4 pattes ou debout

UpSee : *génial si l'enfant n'est pas trop grand (c'est un harnais pour le faire marcher)*

Excellent de marcher dans l'eau peu profonde, dans le sable)

Helena Wandin

Communication guidelines

Recommandations pour la communication

Helena Wandin est orthophoniste au Centre national suédois du syndrome de Rett et des troubles associés et étudiante en doctorat à l'Université d'Uppsala. Son intérêt principal est la communication. Elle fait partie du groupe de projet qui élabore des directives pour la gestion de la communication dans le syndrome de Rett.

Titre: Directives internationales pour la gestion de la communication dans le syndrome de Rett

Auteurs: Wandin, Helena (Suède) 1,2; Townend, Gillian (Pays-Bas) 3; Curfs, Leopold Mg (Pays-Bas) 3; Bartolotta, Theresa E (États-Unis d'Amérique) 4; Urbanowicz, Anna (Australie) 5

Affiliations: 1 - Centre national suédois pour le syndrome de Rett et les maladies apparentées, Frösön; 2 -

Département des sciences de la santé publique et des soins, Université d'Uppsala, Uppsala; 3 - Rett Expertise

Center Netherlands - GKC, Université de Maastricht Centre médical, Maastricht; 4 - School of Education,

Université de Monmouth, NJ; 5 -

Centre d'études sociales et globales, École d'études globales, urbaines et sociales, RMIT Université, Queensland

Les familles des personnes atteintes du syndrome de Rett ont fait état de leurs difficultés à accéder à un soutien approprié, compétent, opportun et continu, adapté à leurs besoins spécifiques en matière de communication. L'objectif de ce projet était donc de développer des directives cliniques internationales rigoureuses pour l'évaluation, l'intervention et la gestion à long terme de la communication chez les personnes atteintes du syndrome de Rett.

Un groupe d'experts composé de 36 professionnels et aidants expérimentés a examiné le projet de directives dans le cadre d'une étude Delphi modifiée en deux étapes. Ce projet de directives s'appuie sur les résultats d'une revue de la littérature et d'enquêtes internationales en ligne auprès des professionnels de la communication et des aidants naturels. Les experts ont indiqué qu'ils étaient d'accord avec les déclarations figurant dans le projet de directives en utilisant une échelle de Likert et ont ajouté des commentaires supplémentaires en réponse aux questions concernant les déclarations. Les directives finales élaborées par consensus consistent en des directives atteignant un seuil d'accord supérieur à 70%. Les directives sont basées sur plus de 300 articles, tirés de la littérature relative au syndrome de Rett ainsi que de documents de communication augmentée et alternative et de pratique clinique.

Plus de 400 soignants et 120 professionnels de la communication de plus de 30 pays ont répondu aux sondages en ligne. Le groupe d'experts a examiné une liste complète d'énoncés dans le processus Delphi dont beaucoup ont atteint le niveau de consensus prédéfini.

Des directives internationales et un manuel pour la gestion de la communication chez les individus souffrant du syndrome de Rett seront décrits et illustrés dans cette présentation.

(Alice Seror, ce que j'ai noté :

Pour les filles qui marchent : positionner l'équipement de communication sur le mur ou la table

L'équipe de Maastricht prépare un guide qui pourra nous servir pour demander une aide financière à la MDPH. Communiquer avec un équipement comme Tobii = JAMAIS TROP TOT, JAMAIS TROP TARD)

Gillian Townend

Assessing underlying skills of individuals with Rett syndrome

Evaluer les compétences sous-jacentes des patients atteints du syndrome de Rett

Gill Townend, M.Phil., B.Med.Sci (Discours) (Hons), Cert MRCSLT, est chercheur au Rett Expertise Centre Netherlands - GKC, Centre médical universitaire de Maastricht (MUMC +). Elle travaille également pour le projet de communication et d'éducation de Rett UK. Elle est orthophoniste et possède une longue expérience en clinique et en recherche. Elle s'est d'abord spécialisée dans la communication augmentée et alternative (CAA) et plus récemment dans le syndrome de Rett.

Ses recherches portent actuellement sur: l'élaboration de directives cliniques pour la gestion de la communication chez les personnes atteintes du syndrome de Rett; suivi du regard chez les personnes atteintes du syndrome de Rett et utilisation fonctionnelle du regard dans la communication; développer des évaluations alternatives pour mesurer le langage réceptif et la cognition dans le syndrome de Rett; développement précoce de la communication (avant le diagnostic) chez les personnes atteintes du syndrome de Rett typique et atypique; et la mise en place de réseaux et de collaborations cliniques et basés sur la recherche à l'intérieur et à l'extérieur de l'Europe. Dans son travail clinique, elle anime également des groupes de soutien et des groupes de communication «en balade» pour les personnes atteintes du syndrome de Rett et leurs familles.

Elle était responsable de l'organisation du thème «La communication» lors des 3^{ème} conférences européennes du syndrome de Rett à Maastricht en 2013, est co-fondatrice de deux réseaux nationaux sur la parole et le langage de thérapeutes travaillant avec des personnes atteintes du syndrome de Rett - aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, est représentante européenne au sein du réseau nord-américain de cliniques Rett et est coordinatrice du projet international visant à élaborer des directives pour la Communication dans le syndrome de Rett.

Titre de la présentation: Fonction oculomotrice chez les personnes atteintes du syndrome de Rett

Auteurs: Gillian S. Townend a, Raymond van de Berg a, b, c, Laurèl H.M. de Breet d, Monique Hiemstra d, 1, Laura Wagter d, Eric Smeets a, Josine Widdershoven b, Herman Kingma b, c, Léopold M. G. Curfs a
Affiliations: a Centre d'expertise Rett Pays-Bas - GKC, Centre médical universitaire de Maastricht, Maastricht, The

Pays-Bas. b Division des troubles de l'équilibre, Département d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la tête et du cou, Centre médical universitaire de Maastricht, Maastricht, Pays-Bas. c Faculté de physique, Université d'État de Tomsk, Tomsk, Russie. d Faculté de médecine, Université de Maastricht, Maastricht, Pays-Bas.

Contexte: Les personnes atteintes du syndrome de Rett (RTT) se fient au pointage oculaire / au regard comme principal moyen de communication. La capacité à communiquer avec les yeux repose sur une matrice complexe d'exigences, un système oculomoteur intact étant l'un des éléments. À ce jour, les voies neuronales et motrices sous-jacentes associées au regard sont relativement peu étudiées dans le syndrome de Rett.

Matériel et méthodes: Les mouvements oculaires de 18 filles et jeunes femmes atteintes du syndrome de Rett ont été évalués par électronystagmographie (ENG). Ont été testés les mouvements oculaires de saccade horizontale et de poursuite en douceur (SP), le nystagmus optocinétique (OKN) et le réflexe vestibulo-oculaire (VOR). Les résultats ont été comparés aux données normatives recueillies auprès de 16 enfants et adolescents en développement typique (TD).

Résultats: Dans l'ensemble, la cohorte RTT (de personnes atteintes du syndrome de Rett) a démontré une gamme de mouvements oculaires comparable à celle du groupe TD; tous ceux qui ont donné un résultat mesurable ont montré des mouvements oculaires de SP, saccadés, OKN et VOR. Deux zones de différence potentielle étaient (i) la latence des saccades où la cohorte RTT présentait une latence plus longue et (ii) le VOR où le groupe RTT présentait une vitesse de phase rapide plus lente. Cependant, l'exécution du test ENG avec la cohorte RTT posait de plus grandes difficultés, ce qui rendait l'analyse quantitative délicate. Par exemple, réduction de la motivation et de l'attention portée aux matériaux d'essai et des signaux d'électrode de faible qualité.

Conclusions: «Pointer du regard peut être considéré comme le résultat intégré d'une combinaison de compétences visuelles, sociales, cognitives et motrices» (Sargent et al, 2013). Le point de départ de l'évaluation de cette matrice d'exigences est la question de savoir si un individu peut maintenir et déplacer le pointage de son regard. Cette étude répond à cette question et suggère que les individus ayant le syndrome de Rett ont un système oculomoteur intact, bien que les différences potentielles dans la latence des saccades devraient être explorées plus avant. Des modifications devraient être apportées à l'évaluation ENG traditionnelle pour lutter contre les problèmes rencontrés lors du test et renforcer les résultats.

(Alice Seror, ce que j'ai noté : Les personnes atteintes du syndrome de Rett ont un système oculomoteur intact.)

Jeffrey Neul (cf présentation de l'intervenant sur 1^{er} Jour)

Autonomic dysfunction in Rett syndrome and information for families about clinical trials

Dysfonctionnement du système nerveux central et information sur les études cliniques

James Eubank

Advances towards understanding and treating rett syndrome

Les avancées sur la compréhension et le traitement du syndrome de Rett

Le Dr Eubanks est neurobiologiste au Krembil Research Institute de Toronto, au Canada, où réside le champion du monde des Toronto Raptors. Le Dr Eubanks est arrivé à Toronto en 1992 et a créé son propre laboratoire indépendant en 1994. À cette époque, ses travaux étaient centrés sur la manière dont les facteurs épigénétiques influent sur la sensibilité du cerveau à l'épilepsie et aux accidents vasculaires cérébraux. Au début des années 90, MeCP2 faisait partie d'un nombre relativement faible de facteurs épigénétiques identifiés, raison pour laquelle son groupe examinait MeCP2 avant que son rôle dans le syndrome de Rett ne soit révélé. Après avoir identifié en 1999 que les mutations de MECP2 étaient à l'origine du syndrome de Rett, son intérêt a été de préciser la manière dont le MeCP2 régule normalement le développement et le fonctionnement du cerveau et de déterminer comment son absence affecte l'activité cérébrale. En identifiant les déficits causés par le dysfonctionnement de MeCP2, son travail a identifié des cibles pour des programmes de développement de médicaments rationnels participant au développement de traitements du syndrome de Rett. Le premier essai clinique basé sur ses recherches a maintenant reçu l'approbation de Santé Canada et va bientôt commencer.

Le groupe du Dr Eubanks a montré que la réintroduction de MeCP2 fonctionnel dans le cerveau pouvait atténuer les déficits des circuits neuronaux dans les modèles murins du syndrome de Rett. Il a également montré que la préservation sélective de la fonction de MeCP2 dans seulement un petit nombre de neurones du cerveau était suffisante pour améliorer de manière significative les comportements de type Rett. Son groupe utilise un certain nombre de procédures pour ses investigations, notamment la génétique moléculaire, la culture cellulaire, la microscopie à fluorescence, l'EEG et l'électrophysiologie, le comportement animal et l'utilisation de cellules souches embryonnaires pour générer des neurones spécifiques et créer de nouveaux modèles murins «personnalisés» conçus pour exprimer des mutations rares qui sont maintenant connues pour causer des troubles du développement neurologique. Ces modèles servent de point de départ aux recherches sur la «médecine de précision» qui permettront de mieux comprendre les effets du cerveau sur ces maladies génétiques rares.

Le Dr Eubanks a suivi sa formation aux États-Unis, où il a obtenu un baccalauréat de l'Université de Californie à Davis et un doctorat de l'Université de Californie à San Diego. À la fin de son doctorat, il a ensuite effectué une formation postdoctorale à l'Institut Salk et à l'Université Duke avant de s'installer à Toronto. Il est actuellement chercheur principal et chef de division au Krembil Research Institute de Toronto et professeur à l'Université de Toronto. Il est membre du conseil consultatif scientifique de la Ontario Rett Syndrome Association, de la Fondation internationale du syndrome de Rett et du programme de recherche sur l'épilepsie de l'Université de Toronto. Son laboratoire est actuellement financé par les Instituts de recherche en santé du Canada, l'Institut de recherche sur le cerveau de l'Ontario, la Fondation LouLou et les Instituts nationaux de la santé.

Le syndrome de Rett est un trouble neurodéveloppemental grave qui affecte quelques garçons, mais qui affecte principalement les filles. Les mutations spontanées du gène MECP2 sont la principale cause du syndrome de Rett, mais la manière dont les déficiences de la fonction MeCP2 facilitent la pathogenèse du syndrome de Rett reste largement méconnue. Nos travaux montrent que l'augmentation des niveaux de stress oxydatif au sein des cellules peut jouer un rôle, car l'administration d'une solution cocktail de vitamines antioxydante / mitochondriale à des neurones déficients en MeCP2 améliorerait leurs propriétés fonctionnelles et en administrant le même cocktail à des souris déficientes cela améliorerait leurs déficits comportementaux de type Rett. Ces résultats nous ont amenés à nous interroger sur la manière dont une augmentation chronique du stress oxydatif pourrait affecter les systèmes de signalisation biochimiques dans les systèmes déficients en MeCP2. Nos cellules possèdent des récepteurs de surveillance qui ne s'activent normalement qu'en cas de besoin, et généralement pour une courte période seulement. Nous nous sommes demandés si l'un des principaux systèmes de récepteurs de surveillance présents dans les neurones pouvait devenir excessivement actif dans le cerveau déficient en MeCP2. Nos résultats suggèrent que tel est le cas, car l'expression du récepteur de surveillance a considérablement augmenté dans le cerveau de souris déficientes en MeCP2. Il est important de noter que la restauration de l'expression de ce récepteur à des niveaux normaux à l'aide de procédures génétiques a considérablement amélioré les souris déficientes en MeCP2. Les souris «traitées» ont retrouvé une mobilité presque normale, ont amélioré leur comportement s'apparentant à une anxiété et ont réduit considérablement le nombre de décharges épileptiques. Ces résultats identifient donc un nouveau système impliqué dans la pathogenèse du syndrome de Rett et suggèrent qu'il pourrait être ciblé pour le développement thérapeutique.

(Alice Seror, ce que j'ai noté : Informations pratiques : les filles atteintes du syndrome de Rett transpirent souvent trop peu, c'est pourquoi en cas de forte chaleur, il faut bien hydrater. Il faut également faire pratiquer un électrocardiogramme)

Jan-Marino Ramirez (dit Nino Ramirez) **Dysautonomia in Rett syndrome** **Dysautonomie dans le syndrome de Rett**

Jan-Marino (Nino) Ramirez, PhD, est professeur de chirurgie neurologique et directeur du Centre pour la recherche sur le cerveau intégratif à l'Institut de recherche sur les enfants de Seattle. Le Dr Ramirez étudie les mécanismes neuronaux impliqués dans la génération de rythmes respiratoires, l'activité néocorticale et l'épilepsie. Il a mené des recherches sur les mécanismes neuronaux sous-jacents à la respiration erratique et à la dysautonomie dans le syndrome de Rett chez des modèles animaux et des enfants. En collaboration avec les Drs. D. Weese-Mayer et M.S. Carroll il utilise des méthodes quantitatives pour effectuer une analyse souffle par souffle et la coordination avec le cœur. Il a également étudié la dysautonomie familiale, le syndrome d'hypoventilation congénitale, l'épilepsie pédiatrique et il a exploré les mécanismes conduisant à l'apnée du sommeil et au SMSN. Les travaux du Dr Ramirez ont été financés par plusieurs subventions des Instituts nationaux de la santé (NIH) depuis 1996.

(Alice Seror, ce que j'ai noté : Parle beaucoup d'inflammation et de stress oxydatif. Il faut aider le corps à retrouver l'homéostasie. Le trofinetide peut beaucoup aider.)

Anna Amato & Anne Berger **Potential and development of children with atypical Rett Syndrome (CDKL5 gene mutation) and Augmentative and Alternative Communication (AAC)** **Potentiel et développement des enfants atteints du syndrome de Rett atypique (mutation du gène CDKL5) et utilisation de la communication augmentée alternative (CAA)**

Nous sommes des praticiens en orthophonie et en communication alternative augmentée (CAA). Anna Amato est une pédagogue qualifiée en rééducation, orthophoniste universitaire, intégration de l'apprentissage, thérapeute et conférencière à l'Université catholique des sciences appliquées de Berlin. Elle travaille avec la CAA depuis 20 ans. Anne Berger est une pédagogue qualifiée en rééducation et travaille avec Mme Amato.

Anne-Marie Bisgaard (cf présentation de l'intervenante sur le 1^{er} Jour)

Sleep disturbances in Rett syndrome

Les troubles du sommeil dans le syndrome de Rett

Michelle Stahlhut, PhD de physiothérapie, travaille comme chercheuse physiothérapeute au Centre danois du syndrome de Rett. Michelle Stahlhut a obtenu son doctorat en recherche sur le handicap à l'Université de Lund en 2018. Ses recherches portent principalement sur la promotion de la santé tout au long de la vie chez les personnes atteintes du syndrome de Rett. Elle se concentre particulièrement sur la validation des mesures de performances observées ainsi que sur le développement et l'évaluation d'interventions en matière d'activité physique.

Résumé: Participation active des filles et des femmes atteintes du syndrome de Rett

Le syndrome de Rett est associé à de multiples incapacités, dont une déficience intellectuelle entraînant une forte dépendance dans tous les aspects de la vie quotidienne, y compris la participation à des activités physiques. Les différentes déficiences et restrictions pourraient avoir des effets négatifs sur la santé et la qualité de vie des personnes atteintes du syndrome de Rett.

Au Danemark, le syndrome de Rett a été diagnostiqué chez 122 personnes âgées de 2 à 64 ans. Un total de 105 membres de la cohorte ont une mutation MECP2. Au centre danois pour le syndrome de Rett, nous nous concentrons sur la promotion d'une santé optimale tout au long de la vie et sur l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes du syndrome de Rett et de leurs familles.

Au cours des cinq dernières années, les recherches du centre danois sur le syndrome de Rett se sont concentrées sur trois domaines principaux:

- 1) la mesure des performances réalisées,
- 2) la description de la population atteinte du syndrome de Rett et
- 3) la mise au point d'une intervention de promotion de la santé axée sur la « participation active » qui consiste à se tenir debout et à marcher.

1) Tout d'abord, il était important d'établir une boîte à outils de mesures de performances valides et fiables et nous avons participé à la validation de plusieurs mesures des performances (échelle de mobilité fonctionnelle - syndrome de Rett, test de la marche en deux minutes, échelle de motricité globale du syndrome de Rett, ActivPAL, Inventaire de la qualité de vie - Invalidité). L'établissement d'un répertoire de mesures des performances est précieux pour les chercheurs et les praticiens pour les évaluations de traitement et la surveillance clinique.

2) Deuxièmement, nous avons décrit les schémas de temps de sédentarité et les différences de niveaux de déambulation chez 48 filles / femmes atteintes du syndrome de Rett et âgées de 5 à 60 ans. En moyenne, 83,3% des heures de réveil étaient consacrées à des comportements sédentaires (n = 48) et le nombre de pas quotidien médian était de 5128 (n = 28). L'âge avancé et les aptitudes à la marche plus faibles étaient associés à des niveaux plus élevés de temps de sédentarité.

3) Enfin, nous nous sommes concentrés sur le développement d'une intervention de 'Participation Active' qui a été évaluée chez 14 filles / femmes atteintes du syndrome de Rett et âgées de 5 à 48 ans. Cette intervention a mis l'accent sur la participation à des activités agréables visant à promouvoir le « temps actif » chez soi, à l'école, dans un centre de jour et dans la communauté. Les principaux résultats mesurés étaient le temps sédentaire et les pas quotidiens. Certains des résultats secondaires étaient la capacité de marcher et la qualité de vie. Après l'intervention, des effets positifs significatifs ont été observés: temps sédentaire (-4,1%), pas quotidiens (+708 pas), capacité de marcher (+ 18,9 m) et qualité de vie (+2,8 points).

James M. Youakim, MD, est vice-président de la recherche translationnelle et de l'innovation externe à ACADIA Pharmaceuticals Inc. Il a étudié en médecine et terminé sa formation en psychiatrie au Baylor College of Medicine de Houston. Il a travaillé dans l'industrie pharmaceutique au développement de médicaments du système nerveux central depuis 2006.

Enquête sur le trofinétide en tant que traitement du syndrome de Rett

Le trofinétide est un analogue synthétique du glycine-proline-glutamate (GPE), le tripeptide n-terminal du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) (Guan et al. 2015). Des études précliniques ont démontré que le GPE pourrait être bénéfique pour les patients atteints du syndrome de Rett (RTT) (Tropea et al. 2019; Williams et al. 2014).

Une étude clinique récente de phase 2 a évalué le traitement par trofinétide par rapport au placebo chez 82 filles atteintes du syndrome de Rett âgées de 5 à 15 ans (Glaze et al. 2019). À la dose la plus élevée (200 mg / kg deux fois par jour [BID]), le trofinétide a présenté une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo sur 3 mesures sur 5 d'efficacité spécifiques au syndrome: (1) le Questionnaire sur le comportement du syndrome de Rett (RSBQ), une évaluation du fournisseur de soins (P = 0,042), (2) l'amélioration clinique de l'échelle d'impressions cliniques (CGI-I), une évaluation par un clinicien de l'amélioration du syndrome de Rett (p = 0,029), et (3) les préoccupations spécifiques du domaine des cliniciens du syndrome de Rett- Analogue visuel Échelle (RTT-DSC), une évaluation du clinicien (p = 0,025). Les résultats de l'étude ont également montré que le trofinétide était bien toléré à toutes les doses (50 mg / kg BID, 100 mg / kg BID et 200 mg / kg BID).

Une étude de phase 3 à double insu, randomisée et contrôlée par placebo de 12 semaines débutera cette année pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du trofinétide et du placebo selon un rapport 1: 1 chez 184 femmes âgées de 5 à 20 ans. L'étude utilisera les mesures d'efficacité spécifiques du RSBQ et du syndrome CGI-I comme critères d'évaluation de l'efficacité primaire. L'étude en double aveugle sera suivie d'une étude de prolongation ouverte de 9 mois dans laquelle tous les participants, y compris ceux sous placebo de l'étude de phase 3, seront éligibles pour recevoir le trofinétide. Dans l'étude de prolongation ouverte, tous les participants seront suivis pour évaluer la tolérance et l'innocuité à long terme du trofinétide chez les filles et les femmes atteintes du syndrome de Rett.

Enrico Tongiorgi

La mirtazapine comme nouveau traitement potentiel du syndrome de Rett

Auteurs : Javier Flores Gutiérrez 1, Claudio De Felice 2, Giulia Natali 1, Silvia Leoncini 3, Cinzia Signorini 4, Joussef Hayek 3, Enrico Tongiorgi 1

Filiations : 1 Département des sciences de la vie, Université de Trieste, 34127 Trieste, Italie, 2 Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Unité de soins intensifs néonataux, 53100 Sienne, Italie, 3 Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Unité de neuropsychiatrie pour enfants, 53100 Sienne, Italie, 4 Département de Médecine moléculaire et développementale, Université de Sienne, 53100 Sienne, Italie

Le syndrome de Rett (RTT), trouble neurodéveloppemental lié à l'X, est principalement causé par des mutations d'un régulateur de la transcription, la protéine de liaison au méthyle CpG 2 (MECP2). Le syndrome de Rett présente une symptomatologie complexe et variable, caractérisée par une déficience intellectuelle, des déficits moteurs, des altérations cardiorespiratoires et une épilepsie. Actuellement, il n'y a pas de remède pour le syndrome de Rett. Plusieurs traitements symptomatiques ont prolongé l'espérance de vie, mais la qualité de la vie se détériore avec l'âge. Les antidépresseurs ont émergé en tant que traitements potentiels contre le syndrome de Rett, car ils pourraient normaliser la faible transmission de monoamines constatée dans cette maladie.

La mirtazapine est un antidépresseur tétracyclique hautement toléré qui augmente spécifiquement la transmission noradrénergique et sérotoninergique. Nous avons précédemment montré que ce médicament était capable de sauver une atrophie corticale, un phénotype d'anxiété, des rythmes respiratoire et cardiaque et une transmission GABAergique et Glutamatergique dans un modèle de souris RTT mâle; Cependant, plus d'informations sur les effets de ce médicament chez les femmes atteintes du syndrome de Rett sont nécessaires.

Dans cette étude, nous avons tout d'abord évalué les effets d'un traitement à la mirtazapine pendant 30 jours (10 mg / kg) sur les phénotypes neuroanatomiques et comportementaux chez des souris femelles MeCP2 +/- adultes hétérozygotes âgées de 6 mois. Aucun événement indésirable n'a été observé chez les souris femelles pendant le traitement. Nous avons constaté que la mirtazapine avait un léger effet sur la coordination motrice, car elle empêchait l'aggravation des déficits moteurs, testée à l'aide d'un test à la cheville. De plus, nous avons constaté une normalisation complète et frappante du comportement anormal dans le labyrinthe plus élevé, ce que nous avons démontré être dû à l'hypersensibilité des moustaches. La normalisation des anomalies motrices et sensorielles était corrélée à une récupération des niveaux normaux de parvalbumine dans les neurones du cortex moteur et du cortex somatosensoriel, mais pas dans l'amygdale.

Deuxièmement, sur la base de ces résultats précliniques prometteurs, nous avons analysé rétrospectivement les dossiers médicaux de 11 patients atteints du syndrome de Rett adultes (16-42 ans, moyenne de 26,9 ans) ayant reçu de la mirtazapine pendant 1 à 5 ans (moyenne de 2,3 ans) pour traiter les troubles du sommeil et les avons comparés à 11 patients non traités à la mirtazapine d'âges comparables.

Le traitement par la mirtazapine a été bien toléré chez 9 patients sur 11 et a entraîné une amélioration des scores RCSS et MBAS. En particulier, pour 9 scores MBAS, nous avons constaté que la mirtazapine empêchait l'aggravation ou favorisait une amélioration des symptômes.

Troisièmement, en utilisant un modèle in vitro de RTT, nous avons découvert une implication de la cascade de signalisation BDNF / TrkB dans le mécanisme d'action de la mirtazapine. Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle la mirtazapine pourrait constituer un nouveau traitement potentiel pour les patients atteints du syndrome de Rett.