

Le syndrome de Rett

Auteur : Professeur Josette MANCINI¹

Date de création : février 1997

Mise à jour : avril 2002, mars 2004

Editeur scientifique : Professeur Jaime Campos-Castello

¹Service de pédiatrie et de neurologie pédiatrique. Hôpital d'enfants de la Timone, 264 rue Saint-Pierre 13385 Marseille CEDEX 5. FRANCE. JMANCINI@mail.ap-hm.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Critères diagnostiques / définition](#)

[Données génétiques](#)

[Données neuropathologiques et physiopathologiques](#)

[Fréquence](#)

[Description clinique](#)

[Critères diagnostiques](#)

[Evolution](#)

[Mode de prise en charge et traitement](#)

[Références](#)

Résumé

Le syndrome de Rett, se caractérise, chez les filles, par un trouble grave et global du développement du système nerveux central. Il a été établi assez récemment qu'il est en rapport avec une mutation du gène MeCP2 (methyl-CpG-binding protein 2) situé sur le bras long du chromosome X, dans la région Xq28. Une décélération de la croissance du périmètre crânien est observée après la première année de vie, elle correspond à une atrophie cérébrale diffuse, importante, affectant surtout la substance grise. L'évolution est caractéristique dans les formes typiques. Le tableau clinique est dominé par des stéréotypies manuelles très évocatrices. Le syndrome de Rett existe dans les différentes parties du monde. La prévalence en Europe serait d'environ 1/15000. Des mutations du gène MeCP2 ont été rapportées depuis peu dans le cadre d'encéphalopathies graves du garçon. Il n'y a pas de traitement à visée étiologique. Il est néanmoins important de proposer un traitement symptomatique quand il est nécessaire, ainsi qu'une prise en charge éducative adaptée.

Mots-clés

Syndrome de Rett, trouble du développement du système nerveux central, stéréotypies manuelles, MeCP2

Critères diagnostiques / définition

Le syndrome de Rett se caractérise par un trouble grave et global du développement du système nerveux central. Il a été établi assez récemment (Amir 1999) qu'il est en rapport avec une mutation du gène MeCP2 (methyl-CpG-binding protein 2) situé sur le bras long du chromosome X, dans la région Xq28.

Données génétiques

Dès sa description, il a été remarqué que le syndrome de Rett ne frappait que les filles; par

ailleurs, l'homogénéité de la maladie était compatible avec une affection génétique.

Plus récemment, à partir de formes familiales exceptionnelles, la région Xq28 a été spécifiquement suspectée. Une stratégie de recherche type « gène candidat » a permis d'impliquer le gène MeCP2. Il s'agit d'un gène répresseur ayant un rôle de régulation encore mal précisé. La perte de la fonction de la protéine MECP2 pourrait entraîner une surexpression de certains gènes, qui serait dommageable pour le développement du système nerveux central. De nombreuses

mutations ont été rapportées au sein du gène sans que l'on puisse établir clairement de corrélation phénotype-génotype.

Données neuropathologiques et physiopathologiques

La décélération de la croissance du périmètre crânien observée après la première année de vie correspond à une atrophie cérébrale diffuse importante, affectant surtout la substance grise. La constatation par ailleurs d'arbres dendritiques anormalement pauvres dans certaines aires corticales, leur absence de spécification dans d'autres, ont fait évoquer un arrêt des afférentations nécessaires à la poursuite d'un développement cérébral harmonieux.

Ceci est à rapprocher de certains aspects en imagerie fonctionnelle. Les données recueillies concernent surtout la technique par SPECT (single photon emission computed tomography). Chez les "filles Rett" explorées vers 2-3 ans, le pattern de perfusion est comparable à celui observé chez les nourrissons de 2-3 mois : hypoperfusion dans les lobes frontaux et le tronc cérébral.

Par ailleurs, une réduction de pigmentation du locus niger évocatrice d'anomalies de la voie dopaminergique, une diminution du nombre des cellules appartenant au système cholinergique ont été remarquées. Mais les différentes études conduites sur les métabolites des neurotransmetteurs font état de résultats contradictoires. La spectroscopie de RMN (résonance magnétique nucléaire) du proton montre une baisse du taux de N-acétylaspartate (NAA).

La perte de la fonction de la protéine MECP2 pourrait intervenir au niveau des neurotransmetteurs.

Fréquence

Le syndrome de Rett existe dans les différentes parties du monde. La prévalence en Europe est d'environ 1/15000.

Description clinique

Le diagnostic repose sur les signes cliniques. Certains sont considérés comme nécessaires.

Critères diagnostiques

Les critères nécessaires sont :

- une période pré et périnatale apparemment normale ;
- un développement psychomoteur apparemment normal jusqu'à l'âge de six mois ;
- un périmètre crânien normal à la naissance ;
- un ralentissement de la croissance céphalique (entre six mois et quatre ans) ;

- une perte de l'utilisation volontaire des mains (entre six et trente mois) associée à des troubles de la communication et à un retrait social ;
- une absence de développement du langage ou le développement d'un langage rudimentaire, associé à un retard psychomoteur sévère ;
- des stéréotypies manuelles de torsion/pression, battement/tapotement, frottement/mouvement de lavage
- une apparition d'une apraxie de la marche et d'une apraxie/ataxie du tronc entre un et quatre ans ;
- un diagnostic ferme en attente jusqu'à deux à cinq ans d'âge.

D'autres signes cliniques représentent une aide au diagnostic.

Les critères d'appui au diagnostic comprennent :

- un dysfonctionnement respiratoire avec des épisodes d'apnée pendant la veille, d'hyperventilation intermittente, d'épisodes de blocage de la respiration, d'expulsion forcée d'air ou de salive ;
- des anomalies électro-encéphalographiques ;
- une épilepsie ;
- une spasticité, souvent associée à une atrophie musculaire et à une dystonie ;
- des troubles vasomoteurs ;
- une scoliose ;
- un retard de croissance ;
- des pieds hypotrophiques ;
- un raccourcissement fréquent du 4ème métacarpien et/ou métatarsien, à rechercher par des radiographies des extrémités.

Enfin, des critères d'exclusion ont été définis. Ils correspondent à :

- un retard de croissance intra-utérin ;
- une viscéromégalie ou des signes d'une maladie de surcharge ;
- des rétinopathies ou une atrophie optique ;
- une microcéphalie congénitale ;
- des signes évocateurs de lésions cérébrales, acquises en période périnatale
- des signes d'une maladie métabolique identifiable ou d'une maladie neurologique progressive
- une maladie neurologique acquise à la suite d'une infection ou d'un traumatisme crânien sévère.

Evolution

Les différents signes permettant de suspecter le diagnostic s'inscrivent par ailleurs dans un profil

évolutif particulier caractéristique de l'affection. Ainsi différents stades évolutifs ont été identifiés

La stagnation d'apparition précoce

Le début a lieu entre 6 et 18 mois. Elle se caractérise par :

- un arrêt du développement (stagnation) ;
 - une diminution de l'intérêt pour les jeux ;
 - une hypotonie ;
 - un ralentissement de la croissance céphalique ;
- La durée est de plusieurs mois.

La régression ("destruction") rapide

Le début survient entre 1 et 3 ans.

- une régression rapide, une détérioration du comportement ;
- une perte de l'usage des mains ;
- des crises convulsives ;
- des stéréotypies manuelles ;
- des manifestations autistiques ;
- une perte du langage ;
- une motricité maladroite ;
- une insomnie ;
- un comportement d'automutilation.

La durée s'étend de quelques semaines à quelques mois.

La stabilisation apparente

Le début a lieu entre 2 et 10 ans.

- un retard mental sévère ;
- une régression des traits autistiques ;
- une amélioration du contact ;
- des crises convulsives ;
- des stéréotypies manuelles caractéristiques ;
- une spasticité, une ataxie, une apraxie ;
- un dysfonctionnement respiratoire.

La durée va de quelques mois à des années.

La détérioration motrice tardive

Le début survient après 10 ans. Elle se caractérise par :

- une perte de la motricité (fauteuil roulant) ;
- une scoliose, une atrophie musculaire, une rigidité ;
- des syndromes pyramidaux et extrapyramidaux marqués ;
- un retard de croissance ;
- une absence de langage ;
- une amélioration du contact visuel ;
- une épilepsie moins sévère ;
- des troubles trophiques.

La durée s'étale sur plusieurs années.

Formes atypiques

Le tableau ci-dessus correspond à l'expression clinique la plus habituelle de ce syndrome. A côté de celle-ci, on distingue

- des formes plus sévères ;
- congénitales ;
- avec épilepsie précoce ;
- des formes moins sévères ;

- formes frustes ;
- avec régression tardive ;
- avec préservation du langage ;

Le diagnostic, qui restait réservé dans ces formes, peut dorénavant être confirmé par la mise en évidence de mutations au niveau du gène *MecP2*.

Formes chez le garçon

Enfin il faut signaler l'existence de la même anomalie génétique dans le cadre d'encéphalopathies d'expression variable chez le garçon. Le tableau clinique, plus sévère, moins homogène, n'est en rien comparable à celui observé chez la fille, et ne correspond pas au syndrome de Rett.

Mode de prise en charge et traitement

Il n'y a pas de traitement à visée étiologique pour ces enfants. Il est néanmoins important de proposer un traitement symptomatique quand il est nécessaire (anti-épileptiques, prise en charge spécifique de la scoliose, apports nutritifs - en particulier calciques- suffisants, ...). Enfin une prise en charge éducative doit être adaptée à chaque enfant. [L'association française du syndrome de Rett](#) est un partenaire précieux à cet égard.

Références

Hagberg B. Rett syndrome clinical and biological aspects. Clinics in developmental medicine n° 127, London, Mac Keith Press 1993

Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY, Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2, Nat Genet, 1999, 23, 185-188.

Association Française du Syndrome de Rett, ouvrage collectif. Une maladie génétique, Le Syndrome de Rett. Laboratoires Sanofi-Winthrop Ed., Paris 1995

Bourdon V, Philippe C, Grandemenge A, Reichwald K, Jonveaux P. Deletion screening by fluorescence in situ hybridization in Rett syndrome patients. Ann Genet. 2001; 44: 191-4.

3Fyfe S, Cream A, de Klerk N, Christodoulou J, Leonard H. InterRett and RettBASE: International Rett Syndrome Association databases for Rett syndrome. J Child Neurol. 2003; 18: 709-713.

Shahbazian MD, Antalffy B, Armstrong DL, Zoghbi HY. Insight into Rett syndrome: MeCP2 levels display tissue- and cell-specific differences and correlate with neuronal maturation. Hum Mol Genet. 2002. 15;11:115-24.

Zeev BB, Yaron Y, Schanen NC, Wolf H, Brandt N, Ginot N, Shomrat R, Orr-Urtreger A. Rett syndrome: clinical manifestations in males with MECP2. J Child Neurol. 2002;17: 20-4.