



Maladies Rares du Développement Cérébral
et Déficience Intellectuelle

FILIERE NATIONALE DE SANTÉ

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

CDKL5 Deficiency Disorder – Encéphalopathie Epileptique liée à CDKL5



**Centre de référence
Déficiences intellectuelles de causes rares
Et
Epilepsies Rares**

Filière DéfiScience

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	5
Caractéristiques de la maladie	5
Diagnostic	5
Prise en charge	5
Surveillance	5
Rôles du médecin généraliste	5
1 Introduction.....	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	9
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	9
3.2.1 Pour les enfants	9
3.2.2 Pour les adultes	9
3.3 Circonstances de découverte - Suspicion du diagnostic	9
3.3.1 Chez le nourrisson	10
3.3.2 Chez l'enfant	10
4 Confirmation du diagnostic	11
5 Diagnostics différentiels	12
5.1 Syndromes Rett like ou Rett atypiques	12
5.2 Encéphalopathies épileptiques développementales	12
6 Evaluation de la sévérité - extension de la maladie recherche de comorbidités - évaluation du pronostic.....	14
6.1 L'épilepsie	14
6.2 Le handicap intellectuel sévère et le polyhandicap	15
6.3 La motricité globale	16
6.4 L'évolution motrice à l'âge adulte	16
6.5 La communication verbale - non verbale et déficit visuel	16
6.6 Les comorbidités neurologiques	17
6.6.1 Les troubles du sommeil	17
6.6.2 Les troubles du comportement	17
6.7 Comorbidités digestives et troubles de la croissance	17
6.7.1 Les troubles de l'alimentation et du transit	17
6.7.2 Les anomalies de la croissance	18
6.8 Comorbidités osseuses et orthopédiques	18
6.8.1 L'ostéoporose	18
6.8.2 Les anomalies musculo-squelettiques	18
6.9 Anomalies dentaires	19
6.10 Douleur	20
6.11 Etat de santé général et qualité de vie	20
7 Recherche de contre-indications au traitement	20
8 Annonce du diagnostic et information du patient et de ses parents	20
8.1 Annonce du diagnostic	20
8.2 Conseil génétique	21
9 Prise en charge thérapeutique.....	22

9.1	Objectifs	22
9.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	22
9.3	Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	22
9.4	Objectifs principaux	23
9.5	Les traitements ou prises en charge	23
9.5.1	Traitement médicamenteux de l'épilepsie	23
9.5.2	Rééducation neuro-motrice – prise en charge du polyhandicap	24
9.5.3	La rééducation de l'oralité – orthophonie	25
9.5.4	Troubles du comportement	25
9.5.5	Troubles du sommeil	25
9.5.6	Prévention et traitement de la dénutrition	25
9.5.7	Traitement du reflux gastro-œsophagien	26
9.5.8	Prévention et traitement de la fragilité osseuse	26
9.5.9	Prévention et traitement des complications respiratoires (encombrement et pneumopathies de déglutition)	26
9.5.10	Traitements chirurgicaux	27
9.6	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	28
10	Suivi	29
10.1.1	Objectifs	29
10.1.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	29
10.1.3	Rythme et contenu des consultations et du suivi	30
10.1.4	Examens complémentaires	31
Annexe-1.	Liste des participants	33
Annexe-2.	Coordonnées des centres de référence et de compétences et de l'association de patients	35
Annexe-3		35
Références bibliographiques		37

Liste des abréviations

ACTH	Adreno corticotrophic hormone
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CAMPS	Centre d'Aide Médico-Sociale Précoce
CDD	CDKL5 Deficiency Disorder
CBD	Cannabidiol
CRMR	Centre de référence maladies rares
EEAP	Etablissement pour enfants et adultes polyhandicapés
EEG	Electroencéphalogramme
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
FAM	Foyer d'accueil médicalisé
HAS	Haute Autorité de Santé
IMC	Indice de masse corporelle (BMI body mass index)
IME	Institut médico-éducatif
IMP	Institut médico-pédagogique
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
MAS	Maison d'accueil spécialisé
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MPR	Médecine physique et de réadaptation
NGS	Next-generation sequencing
ORL	Oto-rhino-laryngologiste
PCR quantitative	Polymerase Chain Reaction
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RTU	Recommandations temporaire d'utilisation
SESSAD	Service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SHD	Séquençage à haut débit
VNS	Stimulateur du nerf vague

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

L'encéphalopathie épileptique liée à CDKL5 ou CDD (CDKL5 Deficiency Disorder) est une maladie rare récemment reconnue dans la classification de l'OMS, comme « CDKL5 Deficiency Disorder » (1^{er} octobre 2020), à l'origine d'une encéphalopathie développementale et épileptique caractérisée par une épilepsie débutant dans les premiers mois de vie, évoluant souvent vers la pharmacorésistance associée à un polyhandicap comportant des spécificités cliniques telles que des stéréotypies et des troubles du comportement.

Diagnostic

Prise en charge

Dans l'enfance, la prise en charge est celle d'une **épilepsie pharmacorésistante** dans un contexte de **polyhandicap**. Les comorbidités neurologiques et extra-neurologiques sont nombreuses.

Surveillance

Évaluation médicale pluridisciplinaire bi-annuelle (au minimum) avant 6 ans, puis tous les ans : examen neuro-moteur, examen ophtalmologique, évaluation de l'épilepsie (clinique et éventuellement EEG), dépistage clinique des complications orthopédiques (scoliose, cyphose, luxation de hanche, équin), évaluation du comportement (anxiété, agitation, auto-et hétéroagressivité) et évaluation de la qualité du sommeil (durée, réveils nocturnes), surveillance de la croissance (poids, taille, puberté), dépistage et anticipation des complications respiratoires (pneumopathies de déglutition, encombrements respiratoires), évaluation des troubles digestifs (reflux gastro-oesophagien, troubles de l'oralité et/ou de déglutition avec dépistage de fausse-routes, constipation, et si nécessaire suivi de la gastrostomie). À partir de l'âge de 6 ans, une évaluation de la fragilité osseuse (ostéodensitométrie et bilans du métabolisme osseux et nutritionnel) est recommandée tous les 2 ans. Un suivi bucco-dentaire est également recommandé.

La transition vers l'âge adulte doit être anticipée pour les jeunes dès les premiers signes pubertaires.

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

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

Rôles du médecin généraliste

- Orienter l'enfant vers un service de neurologie pédiatrique pour confirmer le diagnostic.
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du syndrome CDKL5 Deficiency disorder selon les recommandations du PNDS.
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.
- Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) : vérification et mise à jour des vaccinations, suivi de la croissance notamment.

Informations complémentaires

Centres de Référence et de Compétences des Déficiences intellectuelles de causes rares et Polyhandicap

Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares - Polyhandicap

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

Carte des centres labellisés sur le site de la filière DéfiScience

<http://www.defiscience.fr>

Orphanet : <http://www.orpha.net>

Association nationale de patients

Association

association CDKL5 Alliance Francophone <https://cdkl5.fr/trouble-cdkl5/>

Association Française du syndrome de Rett – groupe CDKL5

1 Introduction

L'encéphalopathie épileptique liée aux mutations de *CDKL5* ou CDD (*CDKL5* Deficiency Disorder) est une maladie rare (CDD, OMIM 300203, 300672) récemment reconnue dans la classification de l'OMS, comme « *CDKL5* Deficiency Disorder » (1^{er} octobre 2020), à l'origine d'une encéphalopathie développementale et épileptique caractérisée par une épilepsie débutant dans les premiers mois de vie, évoluant souvent vers la pharmacorésistance associée à un polyhandicap comportant des spécificités cliniques telles que des stéréotypies et des troubles du comportement.

Les synonymes du *CDKL5* Deficiency Disorder répertoriés à ce jour dans les bases de données sont les suivants

- *CDKL5* deficiency
- *CDKL5* disorder
- *CDKL5* encephalopathy
- *CDKL5*-related epilepsy
- *CDKL5*-related epileptic encephalopathy
- Early infantile epileptic encephalopathy 2
- CDD

Le CDD est causé par des variants de séquence, des délétions ou des remaniements de structure du gène *CDKL5*, cyclin-dependent kinase-like 5 (*précédemment nommé* serine/threonine kinase 9, *STK9*) localisé sur le bras court du chromosome X en position 22 (Xp22).

Des translocations de ce gène ont initialement été rapportées dans une forme familiale dans laquelle des filles présentaient des spasmes infantiles liés à l'X. Les variants pathogènes de *CDKL5* étaient considérés comme une des causes de spasmes infantiles liés à l'X touchant les filles.

Plus tard, des variants de séquence de *CDKL5* ont été retrouvés dans des formes particulières d'encéphalopathies épileptiques précoces qui présentaient des traits phénotypiques évocateurs d'une forme de syndrome de Rett atypique, « le syndrome de Rett variant avec épilepsie précoce ».

Plus récemment et grâce à la diffusion du diagnostic génétique chez les patients, la maladie a été mieux caractérisée, et est devenue une entité à part entière nommée « CDD, *CDKL5* Deficiency Disorder. », reconnue dans la dernière classification de l'OMS (1^{er} octobre 2020)

Longtemps considérée comme une maladie touchant exclusivement les filles, on sait aujourd'hui que les garçons peuvent être touchés par cette maladie, avec une présentation clinique comparable à celle de la fille.

L'incidence du CDD est estimée entre 1/40 000 et 1/60 000. Elle est considérée comme une des causes génétiques d'encéphalopathie développementale avec épilepsie les plus communes.

Le CDD est caractérisé par une épilepsie précoce débutant généralement avant 3 mois (âge médian du début des crises 6 semaines), un retard du développement sévère avec le plus souvent une absence de marche et de langage, et d'autres signes tels que des troubles du comportement (cri, agitation, anxiété), troubles du sommeil, des troubles gastro-intestinaux, une dysautonomie, des stéréotypies et une cécité corticale. Quelques traits de dysmorphie faciale ont également été décrits, bien qu'ils ne soient pas en eux-mêmes distinctifs. La présentation clinique du CDD n'est pas uniforme. Il existe des formes de CDD modérées, plus rares, dans lesquels les patients peuvent marcher sans aide, dire quelques mots et présentent une épilepsie contrôlée. Malgré de nombreuses études, aucune corrélation entre le type et la localisation de la mutation dans le gène *CDKL5* ne permet de prédire la sévérité des symptômes.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins de patients atteints du syndrome CDKL5 Deficiency disorder.

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

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

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prises en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint du syndrome CDKL5 Deficiency disorder. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

Ce travail répond aux questions :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic du syndrome CDKL5 Deficiency disorder ?
- Quelles sont les différentes pathologies et comorbidités pouvant être présentes chez ces patients ?
- Quelles comorbidités/ complications peuvent apparaître au cours de la vie de la personne ?
- Comment identifier et prévenir si possible les comorbidités/complications qui se posent chez les patients ?
- Quels parcours de soins proposer pour la surveillance, la prévention et le traitement de ces comorbidités/complications ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la maladie et sa prise en charge, notamment le rôle du conseil génétique ?

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

Et <http://www.defiscience.fr>

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

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

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic de la maladie relève du médecin spécialiste de l'épilepsie et du neurodéveloppement (neuropédiatre).

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire et font intervenir différents acteurs selon les âges.

3.2.1 Pour les enfants

- des médecins de plusieurs disciplines pédiatriques : pédiatre généraliste, neuropédiatre spécialisé dans la prise en charge des épilepsies rares et complexes, ophtalmologiste, médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), chirurgien orthopédiste, endocrinologue, gastro-entérologue, pédopsychiatre ;
- des médecins impliqués plus ponctuellement : pneumopédiatre ou pédiatre ayant une expertise dans le sommeil et la respiration de l'enfant, oto-rhino-laryngologiste (ORL), réanimateur, algologue ;
- d'autres professionnels et paramédicaux : kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, stomathérapeute, dentiste, orthoptiste, assistant social, éducateur spécialisé, orthoprothésiste et podoprothésiste.

3.2.2 Pour les adultes

- médecins impliqués dans la majorité des cas : neurologue, ophtalmologiste, médecin généraliste, orthopédiste, gastroentérologue ;
- médecins impliqués plus ponctuellement selon les besoins : pneumologue, endocrinologue, MPR, réanimateur, algologue ;
- autres professionnels et paramédicaux : kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, stomathérapeute, dentiste, orthoptiste, assistant social, éducateur spécialisé, orthoprothésiste et podoprothésiste .

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

3.3 Circonstances de découverte - Suspicion du diagnostic

Les données de la littérature ne nous permettent pas de connaître l'âge au diagnostic du syndrome CDKL5 Deficiency disorder, puisque l'âge auquel la recherche génétique est réalisée très variable en fonction des patients. Dans certains cas, le diagnostic peut être évoqué :

- **Chez le nourrisson**, s'il présente :

- une épilepsie précoce ayant débuté avant 3 mois, et/ou des spasmes infantiles
- un retard du développement pré-existant aux crises, hypotonie, retard à la tenue de tête, mauvais contact visuel
- une absence ou un retard de préhension volontaire et d'utilisation des mains noté avant 6 mois
- **Chez l'enfant**, devant
 - une épilepsie précoce pharmacorésistante avec fréquemment des crises hypermotrices
 - un retard du développement sévère sans régression psychomotrice
 - une hypotonie massive axiale et des membres, une préhension volontaire absente ou anormale

Un diagnostic précoce permet de mettre en place les thérapies et prises en charge adaptées afin de réduire les comorbidités et les complications liées à l'épilepsie (prévention des états de mal épileptique entre autre) et au polyhandicap (déformations orthopédiques, dénutrition, troubles respiratoires et fragilité osseuse).

Cela a pour effet d'améliorer la qualité de vie des patients et de diminuer les difficultés rencontrées par les familles et les soignants en mettant en place un accompagnement de l'enfant et de son entourage.

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

3.3.1 Chez le nourrisson

Les signes d'appel neurologiques sont :

Les crises épileptiques

La majorité des enfants atteints du syndrome CDKL5 Deficiency disorder débutent **une épilepsie avant l'âge de 3 mois et le plus souvent avant l'âge de 1 an.**

L'enregistrement EEG couplé à une vidéo dès les premiers symptômes de la maladie est d'une importance capitale pour le suivi. Idéalement une Vidéo-EEG prolongée pouvant aller jusqu'à 24H doit être réalisée afin d'enregistrer les différentes manifestations épileptiques.

3.3.2 Chez l'enfant

Les signes d'appel neurologiques sont :

Les crises épileptiques

Après l'âge de 1 an, le motif le plus fréquent de consultation est l'épilepsie pharmacorésistante inexpliquée ayant débuté précocement.

Un groupe d'experts internationaux a proposé des critères minimaux du diagnostic du CDD chez un patient porteur d'un variant reconnu comme pathogène ou potentiellement pathogène dans le gène CDKL5.

Tableau des caractéristiques cliniques communes et critères diagnostiques minimaux pour le CDD

Caractéristiques cliniques communes	Critères diagnostiques minimaux proposés
Epilepsie à début précoce, pharmacorésistant	Un variant pathogène ou potentiellement pathogène de CDKL5
Retard du développement sévère	Retard du développement cognitif et moteur
Déficience intellectuelle	Epilepsie ayant débuté au cours de la première année de vie
Hypotonie	
Déficit visuel cortical – Cécité corticale	
Troubles du sommeil	
Mouvements dyskinétiques	
Troubles respiratoires et dysautonomie	

Troubles gastro-intestinaux (reflux gastro-oesophagien et constipation)	
Dysphagie	

Finalement, le diagnostic de CDD doit être évoqué chez tout enfant présentant une épilepsie précoce, un retard du développement et un variant dans *CDKL5* connu ou prédit pathogène ou potentiellement pathogène d'après les bases de données. Certains diagnostics différentiels doivent être éliminés de principes avant la prescription d'une étude génétique (voir confirmation du diagnostic).

4 Confirmation du diagnostic

Le diagnostic d'encéphalopathie développementale et épileptique doit être confirmé par un neuro pédiatre.

Une I.R.M. cérébrale avec spectroscopie permettra d'éliminer une autre cause d'encéphalopathie épileptique précoce associée à une malformation cérébrale ou une anomalie franche de signal. L'IRM est habituellement normale dans les CDD.

Un bilan métabolique pour éliminer une cause métabolique curable d'encéphalopathie épileptique : Dans l'hypothèse d'une épilepsie vitamino-sensible, il faut réaliser le dosage de l'acide pipécolique et du 5 amino adipique semi aldéhyde (α -AASA) dans le sérum ainsi qu'une chromatographie des acides aminés et un dosage des neurotransmetteurs dans le liquide céphalo-rachidien;

La confirmation du diagnostic repose sur la mise en évidence d'un variant pathogène de *CDKL5* par une technique de génétique moléculaire comme un panel de gènes pour les épilepsies monogéniques, un séquençage d'exome, voire du génome complet.

Les délétions de grande taille de plusieurs exons du gène *CDKL5*, ou celles qui emportent tout le gène, peuvent être identifiées par l'ACPA (selon les limites de la technique) ou le panel.

La place du diagnostic génétique est de plus en plus précoce dans l'arbre décisionnel. Il peut être demandé par un service spécialisé en parallèle des dosages métaboliques.

Le séquençage ciblé de l'ensemble du gène *CDKL5* n'est plus réalisé.

5 Diagnostics différentiels

5.1 Syndromes Rett like ou Rett atypiques

La prévalence du RTT atypique est estimée à environ 1/45 000 si l'on se base sur les études qui montrent que 32 % des cas de RTT ont un phénotype atypique.

Comme le RTT classique, le syndrome de Rett atypique affecte préférentiellement les filles.

Les formes atypiques présentent un tableau clinique soit plus modéré, soit plus sévère que les formes classiques. Plusieurs formes du RTT atypique ont été définies :

- i) la forme avec convulsions de début précoce (type Hanefeld) est caractérisée par la survenue de convulsions dès les premiers mois de vie et l'apparition plus tardive des signes de RTT.
- ii) le type congénital (type Rolando) est la forme la plus sévère de RTT atypique, avec des manifestations caractéristiques du RTT classique durant les premiers trois mois de vie.
- iii) la 'forme fruste' est une variante moins sévère, avec un début dans la petite enfance et une évolution incomplète et étendue.
- iv) la forme avec régression dans l'enfance est caractérisée par un périmètre crânien normal et par un début plus progressif et tardif de la régression du langage et des capacités motrices.
- v) la variante préservant le langage (type PSD ou Zappella) est caractérisée par la récupération de certaines capacités verbales et manuelles.

5.2 Encéphalopathies épileptiques développementales

Parmi les synonymes du CDD, les deux principaux termes encore utilisés dans la littérature sont l'encéphalopathie épileptique infantile précoce de type 2 et les spasmes infantiles dominants liés à l'X de type 2.

Le CDD est une forme d'encéphalopathie développementale et épileptique (DEE) telle qu'elle a été définie dans la dernière classification internationale des épilepsies révisée en 2017. Ce terme vise à définir des encéphalopathies épileptiques survenant chez des individus qui avaient une pathologie neurologique, principalement développementale préexistante.

Les plus fréquentes sont liées à :

1- des variants survenant *de novo* dans les gènes suivants :

- *SCN2A*, alpha 2 subunit of the sodium channel, dont les variants causant un gain de fonction, conduisent à une épilepsie précoce débutant avant 3 mois, un trouble sévère du neurodéveloppement avec polyhandicap, tandis que les variants causant une perte de fonction, conduisent à une épilepsie débutant après 3 mois et un trouble du spectre autistique.
- *KCNQ2*, Sous unité Kv7-2 du canal potassique portant le courant I_m . La plupart des mutations conduisant à un effet dominant négatif (diminution >50% d'activité du canal), entraînent une épilepsie néonatale précoce (début la première semaine de vie), avec des crises toniques asymétriques en orage et un tracé EEG intercritique discontinu ou de type suppression-burst. Les crises s'arrêtent spontanément dans 50% des cas. Environ 25% des enfants ont des spasmes la première année. Les rares mutations entraînant un gain de fonction entraînent un trouble du neuro-développement avec un trouble du spectre autistique et une épilepsie soit absente, soit plus tardive sous forme de spasmes ou de crises nocturnes. [À noter que des variants conduisant à une haplo-insuffisance du gène *KCNQ2* (expression du canal entre 50 et 75%) sont associées à une épilepsie néonatale autolimitée autrefois appelée épilepsie familiale néonatale bénigne].
- *STXBP1*, codant pour *MUNC18-1*, une protéine du complexe SNARE régulant la libération vésiculaire. La moitié des patients ont une épilepsie néonatale, l'autre moitié à une épilepsie

du nourrisson, avec syndrome de West et des crises focales. La croissance du périmètre crânien est normale. Les patients ont des mouvements anormaux non épileptiques et certains ont des stéréotypies.

- SCN8A codant pour une sous unité d'un canal sodium voltage dépendant. La moitié des patients ont une épilepsie qui débute avant 3 mois par des crises cloniques prolongées, évoluant vers des crises toniques dans l'enfance. Le développement initial n'est pas anormal, il n'y a pas de régression mais un trouble du développement qui devient évident vers l'âge d'un an.
- KCNT1 qui code pour une sous-unité d'un canal potassique. Les patients porteurs de mutations de KCNT1 ont une épilepsie qui débute généralement entre 1 et 3 mois par des crises focales, qui peuvent avoir une sémiologie frustrée (signes végétatifs, changement de couleurs, secousses au niveau de la face...). En quelques semaines, l'épilepsie s'aggrave les crises deviennent prolongées, elles migrent d'un hémisphère à l'autre et réalisent un état de mal épileptique. Les patients porteurs de telles mutations sont en situation de polyhandicap.

2- des variants homozygotes ou hétérozygotes composites dans les gènes suivants :

TBC1D24, SLC25A22, SLC13A5.

3-des variants de novo ou hérités dans les gènes suivants, situés sur le chromosome X :

PIGA, ARX : des variants décrits dans ces gènes sont responsables d'épilepsie néonatale sévère, pharmacorésistante. Les patients ont souvent un trouble sévère du neuro-développement noté d'emblée, et parfois une anomalie du corps calleux (ARX).

D'autres gènes sont responsables de DEE, dont certains entraînent une épilepsie qui peut débiter avant 3 mois, à la même période que pour les mutations de *CDKL5*. La plupart de ces maladies génétiques sont rares, voire exceptionnelles, et le phénotype n'est pas parfaitement décrit. C'est pourquoi, il est recommandé d'avoir recours à des techniques de séquençage à haut débit afin d'analyser l'ensemble des gènes impliqués dans les DEE, devant un tableau clinique compatible.

6 Evaluation de la sévérité - extension de la maladie recherche de comorbidités - évaluation du pronostic

Le syndrome « CDKL5 Deficiency disorder » affecte la santé et la qualité de vie à tous les âges de la vie du patient en raison de ses nombreuses manifestations et comorbidités. Lors de la découverte d'un syndrome « CDKL5 Deficiency disorder » chez un patient, il est important de faire une évaluation des anomalies observées que l'on peut regrouper sur le plan clinique en différents domaines (selon le plan exposé ci-dessous). Le bilan diagnostique et le suivi doivent se faire en concertation avec un centre de référence pour polyhandicap/déficiences intellectuelles et un centre pour épilepsies rares et complexes. Le recensement des patients atteints dans un registre international est également indispensable pour acquérir une meilleure connaissance de l'évolution naturelle de la maladie.

6.1 L'épilepsie

L'épilepsie est un des signes majeurs du syndrome « **CDKL5 Deficiency disorder** » et est à l'origine d'une altération considérable de la qualité de vie. Une épilepsie active est rapportée dans plus de 90% des cas.

L'âge médian du début des crises est de 5/6 semaines.

Les principaux types de crises rapportés **au début de la maladie** sont des crises toniques souvent en orages pluriquotidiens (32%), des spasmes épileptiques (23%) et des crises tonico-cloniques généralisées (22%). Plus rarement, des crises cloniques (9%) ou myocloniques (7%) sont rapportées au début de la maladie. Enregistrées en vidéo-EEG, les crises toniques sont soit bi-frontales généralisées, soit d'origine focale, frontale droite ou gauche.

Dans l'histoire de la maladie, **quel que soit l'âge du patient**, les crises les plus fréquentes sont les spasmes épileptiques (82%, qui débutent au cours de la première année de vie mais qui persistent avec l'âge). Les crises toniques sont également fréquemment rapportées (64%) suivies des crises myocloniques (39%) et des crises généralisées tonico-cloniques (34%). Les crises cloniques (11%), atoniques (9%) et absences (2%) sont plus rarement décrites.

Des crises appelées «séquences spasmes toniques et crises hypermotrices » ont été décrites comme caractéristiques du CDD. Il s'agit de séquences comportant de multiples phases de crises toniques alternant avec des spasmes épileptiques. Elles sont rapportées dans 25 à 60% des cas.

Les crises focales ou les spasmes asymétriques sont rapportés dans 30% des cas.

Périodes libres de crises

Les patients avec CDD peuvent avoir des périodes libres de crises. La période la plus décrite, appelée de « lune de miel », survient classiquement au cours des deux premières années de vie. Toutefois, elle a également été décrite plus tard au cours de l'enfance et de l'adolescence. La durée de ces périodes varie de 1 à 3 mois (9%), 3 à 6 mois (12%), 6-12 mois (11%), > 3 mois (13%)

Une évolution caractéristique en 3 stades a été observée dans un certain nombre de cas:

Trois stades de l'épilepsie ont été décrits :

- 1/ épilepsie précoce, pharmaco-sensible à ce stade
- 2/ encéphalopathie épileptique avec spasmes
- 3/ épilepsie myoclonique et multifocale

Avec l'amélioration de la connaissance de l'histoire naturelle du CDD, il semble que les spasmes épileptiques puissent être les premières crises (23%) et soient présents chez 81% des patients CDD tout au long de leur histoire.

L'épilepsie dans le CDD évolue classiquement vers des crises généralisées ou un mélange de crises généralisées et de spasmes toniques. La sémiologie complexe de ces crises avec des multiples séquences a conduit à la dénomination de séquences spasmes-crisés toniques-crisés hypermotrices.

Les données sur les aspects électro-encéphalographiques du CDD sont assez nombreuses.

La description classique est caractérisée par l'évolution suivante :

Au cours des 3 premiers mois de vie, on n'observe peu d'anomalies ou des anomalies mineures comme un ralentissement du rythme de fond contrastant avec des crises fréquentes pluriquotidiennes,

A partir de 6 mois de vie, une activité épileptique se développe et évolue vers l'hypsarythmie,

Au-delà de 2 ans, l'hypsarythmie évolue car un ralentissement global prédominant dans les régions postérieures, parfois des activités épileptiques (pointes, polypointes +/- ondes) pseudo-périodiques et/ou des anomalies épileptiques généralisées ou focales. Dans certains cas, l'EEG de fond est moins altéré, avec des anomalies plus rares dans les régions frontales ou centrales.

Certains auteurs ont décrit un aspect de suppression burst chez le nouveau-né mais cet aspect est rarement observé.

6.2 Le handicap intellectuel sévère et le polyhandicap

Les malades atteints du syndrome « **CDKL5 Deficiency disorder** » présentent une déficience intellectuelle sévère à profonde, et souvent un polyhandicap¹ qui associe un handicap moteur à une déficience intellectuelle avec restriction des capacités d'expression. Il existe toutefois un spectre de sévérité. Plus rarement, certains patients présentent une forme moins sévère de la maladie avec une capacité de marcher, de communiquer avec quelques mots et une épilepsie contrôlée par les anti-épileptiques.

Le périmètre crânien est le plus souvent normal à la naissance avec une décélération possible de la croissance au cours des premières années de vie. Toutefois la microcéphalie n'est observée que dans 10% des cas.

Des traits dysmorphiques discrets ont été rapportés dans le CDD. Ils comportent des yeux enfoncés, un front assez large et haut, des lèvres proéminentes, un philtrum marqué, des doigts effilés.

La régression psychomotrice est rare, sauf en cas de majoration des crises épileptiques.

Les garçons sont en général plus sévèrement atteints que les filles. Toutefois, il existe des formes moins sévères de CDD chez le garçon (en général en lien avec des variants en mosaïque somatique).

La situation complexe de la personne porteuse d'un polyhandicap nécessite une prise en charge multidisciplinaire adaptée pour les différents troubles somatiques qu'elle peut présenter : lutte contre les carences nutritionnelles et prévention de la fragilité osseuse, prévention et traitement des problèmes respiratoires, mobilisation et appareillages adaptés pour les enfants non marchants, prise en charge de troubles respiratoires et non respiratoires du sommeil, prise en charge des troubles du comportement, évaluation et traitement de la douleur, prise en charge des déformations orthopédiques. La coordination d'une prise en charge rééducative visant à maintenir ou à développer les capacités motrices, et favoriser l'interaction et la communication même non verbale est essentielle.

¹ Par définition, le polyhandicap est un « handicap grave à expressions multiples associant toujours une déficience motrice et une déficience intellectuelle sévère ou profonde, entraînant une restriction extrême de l'autonomie et des possibilités de perception, d'expression et de relation ». (Réactualisation de la Circulaire n°89-19 du 30 octobre 1989, par le Décret n° 2017-982 du 9 mai 2017 relatif à la nomenclature des établissements et services sociaux et médico-sociaux accompagnant des personnes handicapées ou malades chroniques -Définition du polyhandicap - Validée en juin 2018 par la Société Française de Neurologie Pédiatrique).

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

Cette prise en charge nécessite également **une anticipation des situations d'urgence et de décompensation (crises épileptiques graves ou inhabituellement prolongées, fièvres ou maladies infectieuses brutales avec sepsis sévère, épisodes douloureux, états de choc, états d'agitation ou d'agressivité) avec discussion collégiale pour la mise en place d'un plan de soins raisonnable discuté avec la famille également.**

L'ensemble de ces points de la prise en charge est détaillée dans le PNDIS générique polyhandicap (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3187081/fr/generique-polyhandicap)

6.3 La motricité globale

La majorité des patientes avec un syndrome « CDKL5 Deficiency disorder » ont un retard du développement moteur sévère à profond. L'hypotonie profonde est rapportée chez la majorité des patients.

Sur le plan développemental, les plus larges séries décrivent un niveau de développement inférieur à 6 mois.

Le niveau de développement moteur des filles CDD leur permet de marcher de façon indépendante dans 20-25% des cas.

60% des filles et 12% des garçons sont capables d'avoir une utilisation des mains fonctionnelle, avec une préhension en râteau dans 50% des cas, et une pince pouce index dans 10-15% des cas. Mais la plupart du temps cette utilisation des mains est retardée, et l'absence de préhension entre 4 et 6 mois est souvent notée.

Il existe toutefois un spectre de sévérité.

A ce jour, aucune échelle d'évaluation n'a été spécifiquement élaborée pour évaluer les fonctions motrices des patientes atteintes de syndrome « CDKL5 Deficiency disorder ».

Des stéréotypies sont rapportées dans 80% des cas. Il s'agit principalement de mouvements d'autostimulations tels que les mouvements de croisement des jambes répétitifs. Ces stéréotypies sont le plus souvent intermittentes et non envahissantes comme habituellement observée dans le syndrome de Rett.

6.4 L'évolution motrice à l'âge adulte

L'évolution du syndrome « CDKL5 Deficiency disorder » à l'âge adulte est mal connue.

6.5 La communication verbale - non verbale et déficit visuel

La majorité des patientes avec un syndrome « CDKL5 Deficiency disorder » ont un trouble majeur des interactions et de la communication.

Moins de 50% des patients ont acquis un babillage avant 6 ans, et 15% utilisent quelques mots isolés à 7 ans. 25% des filles CDD peuvent utiliser une communication facilitée à l'aide de pictogrammes ou de symboles et 7.5% sont capables de parler avec des phrases simples (0% chez les garçons).

Globalement, le mode de communication le plus fréquemment acquis et utilisé par les patients CDD comporte le langage corporel, les expressions faciales, les sons simples et les gestes.

En revanche, il semble que l'utilisation d'outils de communication tels que l'eye tracker soit limitée en raison de la cécité corticale.

La cécité corticale est rapportée dans plus de 75% des patients CDD. Des études récentes suggèrent que l'altération du contact visuel chez les patients CDD, absence de contact ou défaut de poursuite oculaire serait en rapport avec une cécité corticale.

Les principaux signes cliniques en sont :

- faible attention visuelle
- faible capacité à fixer du regard et à suivre du regard
- mouvements oculaires anormaux à type de nystagmus rotatoire et
- mauvaise ou absence de réponse aux manœuvres de nystagmus optocinétique²
- normalité du fond d'œil

6.6 Les comorbidités neurologiques

6.6.1 Les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents (plus de 80% des cas).

Les réveils nocturnes sont rapportés dans 60% des cas, avec une incidence maximale des troubles chez les enfants de 5 à 10 ans, par rapport aux moins de 5 ans.

Les troubles du sommeil touchent aussi bien la durée du sommeil (65%) que la qualité du sommeil avec un nombre important de réveils par nuit (supérieur à 2).

6.6.2 Les troubles du comportement

En revanche, **les troubles du comportement et de l'humeur** sont très variables en fonction des patients. Certains, en particulier les patients marchants, peuvent présenter des accès de cri, d'agitation et d'anxiété,

Chez un patient qui n'a pas habituellement de troubles du comportement, leur survenue brutale doit faire rechercher une cause de douleur sous-jacente (dentaire, osseuse, digestive en particulier).

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

A ce jour, aucune échelle d'évaluation n'a été spécifiquement élaborée pour évaluer les troubles comportementaux des patients atteints de syndrome « CDKL5 Deficiency disorder ».

6.7 Comorbidités digestives et troubles de la croissance

6.7.1 Les troubles de l'alimentation et du transit

Les troubles gastro-intestinaux sont rapportés dans plus de 85% des cas. Il s'agit de la constipation (70%), et du reflux gastro-oesophagien (65%).

L'indication de la gastrostomie doit être envisagée en cas de dénutrition non corrigée par les conseils d'enrichissement de l'alimentation, de risques de pneumopathies de déglutition et/ou si les temps de repas sont excessivement longs (> 1h par repas). Les indications de mise en place d'une gastrostomie augmentent avec l'âge.

D'après les données de la base de données internationale du CDD, 79% des patients sont alimentés par voie orale, 21% par voie entérale (gastrostomie ou sonde naso-gastrique). Seuls 5% des patients CDD sont capables de boire ou manger seuls.

² Nystagmus à ressort physiologique provoqué par la stimulation itérative visuelle induite par des objets traversant successivement et rapidement le champ visuel.

L'épreuve optocinétique est pratiquée en clinique pour étudier le réflexe viso-oculomoteur. On provoque surtout, le nystagmus horizontal qui est le plus facile à observer. On le déclenche avec un tambour de Barany ou avec une écharpe, présentant des bandes alternées verticales noires et blanches que l'on déplace horizontalement devant les yeux. Le nystagmus optocinétique obtenu est enregistré par électro-nystagmographie ou vidéonystagmographie.

Malgré la forte prévalence des troubles gastro-intestinaux et nutritionnels dans le syndrome « CDKL5 Deficiency disorder », il n'y a pas de recommandation de procédures d'examens complémentaires spécifiques à la maladie. Dans le cadre du polyhandicap, Il est préférable de faire un bilan digestif pour authentifier le RGO avant de mettre un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons: idéalement pHmétrie et éventuellement TOGD.

Dans ce contexte également, il est recommandé d'avoir un recours aux laxatifs pour améliorer le transit digestif.

6.7.2 Les anomalies de la croissance

La taille et le poids des filles porteuses d'un syndrome CDKL5 Deficiency disorder sont dans la moyenne de la population générale pendant la petite enfance.

Les causes du retard de croissance chez les patients porteurs d'un syndrome « **CDKL5 Deficiency disorder** » sont multiples et liées au polyhandicap : nutritionnelles (défaut d'apport calorique en lien avec des troubles de l'oralité, de déglutition et/ou une dysmotricité digestive) et non nutritionnelles (scoliose, degré de handicap, personne non marchante), mais aussi une altération de la balance énergétique avec une dépense énergétique excessive (en lien avec les crises épileptiques). Toutefois aucune étude ne porte précisément sur cette question.

6.8 Comorbidités osseuses et orthopédiques

6.8.1 L'ostéoporose

Comme dans toute forme de polyhandicap, l'ostéoporose est une complication fréquente et invalidante dans le syndrome « **CDKL5 Deficiency disorder** ». Toutefois, aucune étude systématique n'a été effectuée sur ce sujet.

Si l'on tient compte de l'expérience de l'ostéoporose dans le polyhandicap de façon générale et dans le syndrome de Rett, en particulier, on sait que la fragilité osseuse se manifeste par des fractures, se produisant pour des traumatismes à faible énergie, et par des douleurs peu spécifiques. Les facteurs contribuant à cette fragilité osseuse sont :

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

La fragilité osseuse se quantifie en mesurant la densité osseuse par absorptiométrie biphotonique après l'âge de 5 ans. La mesure la plus fiable est celle du rachis lombaire (L1-L4), mais ne semble pas prédire le risque fracturaire chez le patient tétraplégique. Selon les recommandations de l'ESPGHAN la mesure de la densité osseuse au niveau du col fémoral est plus prédictive de fractures notamment fémorales chez les patients porteurs d'une tétraparésie spastique notamment. En cas d'arthrodèse ou de scoliose sévère, il est possible d'utiliser la mesure au col fémoral. Une densité osseuse inférieure à -2DS est pathologique. Elle s'interprète avec le bilan phosphocalcique (recherche de carence en vitamine D, de carence d'apport calcique et de signes d'hyper-résorption osseuse).

6.8.2 Les anomalies musculo-squelettiques

Les déformations orthopédiques sont des complications fréquentes et invalidantes dans le syndrome « **CDKL5 Deficiency disorder** ». Leur fréquence n'est pas augmentée par rapport à d'autres formes de polyhandicap surtout liée à l'hypotonie majeure présentée par les malades tout au long de leur vie.

L'hypotonie massive est quasi constante. En revanche, la spasticité est rarement observée dans le syndrome « **CDKL5 deficiency disorder** ».

La scoliose est définie par un angle de Cobb supérieur à 10°. Il s'agit de scolioses à grand rayon de courbure qui peuvent inclure le pelvis.

Les patterns de scoliose sont variables (simple « c » ou double « s ») et la localisation de la courbure maximale est principalement thoracique (45%) plutôt que lombaire ou thoraco-lombaire. Plus les scolioses débutent tôt (angle de Cobb > 25° avant 10 ans) et plus la marche autonome n'est pas acquise, plus le risque de scoliose sévère (> 60° après 16 ans) est important. A l'inverse, les patients ayant une marche autonome à 10 ans et une scoliose minime ou absente ont un risque faible de développer une scoliose sévère.

Ces déformations sont responsables, lorsqu'elles sont sévères, de douleurs essentiellement par un conflit thoraco pelvien, d'une diminution des performances respiratoires du patient (syndrome restrictif), d'une gêne à la déglutition et à l'alimentation par voie orale, d'un déséquilibre en position assise ou debout (pour les patients marchants) avec un retentissement fonctionnel parfois sévère.

Une approche globale de la prise en charge de la scoliose est recommandée qui prend en compte des facteurs tels que l'état nutritionnel, osseux, l'activité physique et la posture pré-opératoire. La chirurgie doit être indiquée quand la déformation rachidienne évolue malgré un traitement orthopédique, ou quand ce dernier est mal toléré par le patient. Elle doit être organisée de façon multidisciplinaire par des spécialistes de l'anesthésie et de la fonction respiratoire, du contrôle de la douleur, des mouvements anormaux, des crises épileptiques et de la mobilisation précoce.

Avant la poussée de croissance pubertaire, il est possible de proposer un traitement conservateur par corset orthopédique ou par une chirurgie précoce avec la mise en place d'une instrumentation rachidienne sans greffe afin de maintenir une croissance rachidienne et la contrôler autant que possible. Ces interventions précoces peuvent être répétées pour adapter le montage à la croissance osseuse par des interventions d'allongements des tiges rachidiennes. Dans ces cas il serait souhaitable d'avoir recours des tiges extensibles soit magnétiques soit mécaniques, afin de diminuer le nombre d'interventions et les risques qui en sont liés (douleurs, infections, risques anesthésiques, hospitalisations prolongées, etc.).

La chirurgie rachidienne précoce peut aussi être proposée pour des indications essentiellement fonctionnelles, notamment en cas de déséquilibre important du tronc, ou d'une hypotonie sévère rendant la station érigée impossible sans l'aide d'un appareillage externe. Dans ces cas un redressement et une stabilisation du tronc par une instrumentation rachidienne sans greffe peut apporter de grands bénéfices au patient dans le sens où elle permet de le dispenser du port d'un corset avec appui occipito-mentonnier souvent contraignant et pas toujours bien toléré, elle lui procure ainsi un confort et une qualité de vie de bien meilleure qualité, d'autant plus que ces interventions rachidiennes précoces se font actuellement par des techniques mini invasives qui préservent la croissance osseuse, et utilisent les tiges extensibles évitant les interventions itératives.

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

La subluxation de hanche (migration de la tête fémorale supérieure ou égale à 30%) est également une complication orthopédique possible mais dont la fréquence n'est pas rapportée. Elle justifie une surveillance clinique et radiologique chez les patients les plus jeunes afin de débiter une prévention précoce (adaptation de l'appareillage et kinésithérapie et postures adaptées).

6.9 Anomalies dentaires

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

Aucune étude ne rapporte les anomalies dentaires dans le syndrome « **CDKL5 Deficiency disorder** ». Nous reprenons donc les données publiées dans le polyhandicap. Les gingivites sont très fréquentes et également liées aux défauts d'hygiène bucco-dentaire. L'usure dentaire non-physiologique en lien avec le bruxisme est

fréquente. Le retard de la chute des dents temporaires, le retard à l'éruption des dents définitives et les troubles de l'articulé dentaire sont courants. Certaines manifestations orales du syndrome « **CDKL5 Deficiency disorder** » sont liées à des co-morbidités telles que l'épilepsie et son traitement, et les difficultés pour assurer une hygiène bucco-dentaire optimale.

6.10 Douleur

Aucune étude n'est disponible sur la douleur dans le syndrome « **CDKL5 Deficiency disorder** ». Si l'on tient compte de l'expérience du polyhandicap, les parents rapportent que les signes de douleurs les plus fréquents sont l'expression faciale, une vocalisation (i.e. grognement, cris). La source principale de douleurs est gastro-intestinale. D'une manière générale, toute modification du comportement ou du sommeil doit faire rechercher une autre cause de douleur dans le contexte du polyhandicap (dentaire, osseuse, en particulier (voir PNDS polyhandicap)).

6.11 Etat de santé général et qualité de vie

Une seule étude ne porte sur la qualité de vie et l'évaluation de la santé générale dans le syndrome « **CDKL5 Deficiency disorder** ». Si l'on tient compte de l'expérience obtenue dans le polyhandicap, dix items ont été identifiés comme indicateurs de santé générale : impression de bonne santé physique, présence d'une douleur physique ou inconfort, bien-être général et comportement, capacité de communication, mouvement et mobilité, qualité des interactions sociales, diversité des activités, accès aux soins et services, stabilité de la vie quotidienne, environnement naturel.

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

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

7 Recherche de contre-indications au traitement

Il n'existe aucune contre-indication aux médicaments dans le syndrome « **CDKL5 Deficiency disorder** ». Cependant, la vulnérabilité des patients doit faire discuter de manière approfondie le rapport bénéfice-risque de chaque prescription médicamenteuse. Une prudence particulière doit par ailleurs être apportée aux traitements connus pour leurs effets dépressifs respiratoires : benzodiazépines, morphiniques ou dérivés.

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

8.1 Annonce du diagnostic

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

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

L'annonce est faite par le médecin qui connaît la maladie, ou un binôme comportant le médecin qui a fait le diagnostic et qui a prescrit les examens complémentaires (IRM, EEG et bilan ophtalmologique), et un médecin qui connaît la maladie en présence, de préférence, du psychologue du service.

L'information des patients et de l'entourage doit porter :

- sur l'histoire naturelle et le pronostic du syndrome « **CDKL5 Deficiency disorder** », sur les traitements prescrits, leurs effets indésirables possibles
- sur la nécessité d'un suivi régulier et sur la planification des examens nécessaires au diagnostic, au suivi de la maladie ou au dépistage des complications éventuelles.

Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire, toujours en collaboration avec un centre de référence, est indispensable, et l'association de patients peut être extrêmement utile.

8.2 Conseil génétique

Le syndrome « **CDKL5 Deficiency disorder** » est une maladie liée à l'X de survenue le plus souvent sporadique, liée à un variant *de novo*. Comme il ne touchait quasi exclusivement les filles, il était initialement suspecté l'existence d'un événement sur le chromosome X, responsable d'une pathologie très précocement létale chez les garçons hémizygotés. Mais les études génétiques sont restées négatives jusque là, malgré des efforts collaboratifs internationaux de recherche. Il est possible que les mutations *de novo* surviennent préférentiellement sur le chromosome X d'origine paternel. Les garçons atteints présentent souvent une mutation en mosaïque somatique.

La famille doit être adressée en consultation de génétique pour le conseil génétique. Sur les bases de la littérature, le conseil génétique est plutôt rassurant si les données phénotypiques et génotypiques sont cohérentes. Il est recommandé de vérifier que le variant est survenu *de novo* (parfois présent sous forme de mosaïque somatique chez la maman). Toutefois, le risque de récurrence ne peut pas être considéré comme nul, du fait de l'impossibilité d'exclure une mosaïque germinale chez les parents. Un diagnostic anténatal pourra être discuté en cas de future grossesse.

9 Prise en charge thérapeutique

9.1 Objectifs

- suivi et prise en charge du retard du développement et du polyhandicap
- suivi et traitement de l'épilepsie
- surveillance, prévention et traitement des complications orthopédiques
- suivi et traitement de l'encombrement respiratoire et anticipation des décompensations
- suivi des troubles nutritionnels et digestifs (reflux gastro-oesophagien, constipation) et adaptation thérapeutique
- surveillance, prévention et traitement des complications bucco-dentaires (caries)
- prévention et traitement de la fragilité osseuse et fractures
- suivi psychologique (anxiété, pleurs) et adaptation thérapeutique
- mise en place d'une éducation thérapeutique pour le patient et/ou la famille
- prise en charge globale du patient et de sa famille.

9.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un neuropédiatre (ou neurologue) du centre de référence ou de compétences.

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre (cf. § 3.2). Les objectifs de la prise en charge et du suivi médical sont partagés avec la famille.

9.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

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

Il est rappelé que la prescription de la spécialité est possible³, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

Dans ce cas :

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

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée⁴.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle

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

⁴ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁵.

Essais thérapeutiques

Quelques essais thérapeutiques ont été réalisés dans le CDD, d'autres sont en cours :

Un essai ouvert de phase 2 avec le **cannabidiol** chez des patients CDD et trois autres formes d'encéphalopathies épileptiques suggère un effet du cannabidiol sur la fréquence des crises motrices de plus de 3 secondes.

Un essai randomisé de phase 2 contre placebo est en cours permettant d'évaluer **l'Ataluren** (aussi connu sous le nom de code PTC124), un médicament qui cible les mutations non sens dans plusieurs maladies génétiques (dystrophie musculaire de Duchenne, mucoviscidose) ([NCT02758626](#)) (novembre 2016-mars 2021)

Un essai ouvert avec la **Fenfluramine** est en cours ([NCT03861871](#)) chez les enfants de 2 à 18 ans – (septembre 2019-octobre 2021).

Un essai de phase 3, double aveugle, contre placebo de la **Ganaxolone**, un neurostéroïde dérivé méthylé synthétique de l'allopregnanolone est en cours ([NCT03572933](#)).

Les patients peuvent relever de l'expérimentation du cannabis thérapeutique, menée actuellement par l'ensemble des centres de référence épilepsies rares.

9.4 Objectifs principaux

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

9.5 Les traitements ou prises en charge

9.5.1 Traitement médicamenteux de l'épilepsie

Les données sur l'efficacité des anti-épileptiques dans le CDD sont limitées. Il n'y a donc pas de recommandation de traitement pour l'épilepsie spécifique au syndrome « **CDKL5 Deficiency disorder** ». Le choix du traitement dépend du type de crises principalement rapporté par la famille.

Pour les spasmes épileptiques infantiles, une étude a rapporté le **bénéfice du vigabatrin** en première intention. L'utilisation des corticoïdes et de l'ACTH est discutée dans la prise en charge des spasmes en raison de leur faible efficacité et des risques et complications qui y sont associées, dans un contexte de polyhandicap. En cas de persistance des spasmes épileptiques chez l'enfant plus grand, aucune étude n'apporte la preuve d'un besoin de maintenir le traitement par vigabatrin. La décision doit donc se prendre par une équipe spécialisée en tenant compte de l'ensemble des données sur les types de crises et les anomalies EEG présentes.

Il est conseillé de préférer des anti-épileptiques **efficaces dans les crises généralisés**. Les médicaments qui semblent être associés à un plus fort taux de réduction des crises à 3 mois sont le felbamate, le vigabatrin, le

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

clobazam, le valproate de sodium, la lamotrigine et le zonisamide. D'autres médicaments sont également rapportés avec une efficacité plus modeste (levetiracetam, rufinamide, phenobarbital, corticoïdes, ACTH). Toutefois, on note une large variabilité interindividuelle dans l'efficacité de ces traitements.

Dans une étude rétrospective portant sur 39 enfants avec CDD, le taux de répondeurs défini par une réduction d'au moins 50% des crises avec au moins un anti-épileptique était de 69% à 3 mois, 45% à 6 mois, et ce taux diminuait à 24% après 12 mois de traitement antiépileptique. Globalement, 5% des patients sont libres de crises pendant plus de 3 ans avec des anti-épileptiques associés ou non au régime cétogène, suggérant que la réponse initiale au traitement semble s'épuiser quel que soit l'antiépileptique proposé.

Le régime cétogène semble avoir une efficacité limitée dans le CDD. Les données rétrospectives, disponibles chez l'enfant de plus d'un an, rapportent une réduction de la fréquence des crises dans 50-60% des cas, avec un échappement au bout de 6 mois (83% cas) ou au bout de un an (92%) et des effets secondaires dans 30%.

Des données sur **les chirurgies palliatives** permettent également d'avoir quelques informations. Parmi les patients ayant un stimulateur du nerf vague (38 patients en 2018 sur 222 familles interrogées), près de 70% ont eu une réduction de la fréquence des crises. En revanche, des données disponibles sur la callosotomie sont plus limitées (issues de la base de données internationale (International CDKL5 Disorder Database) et suggèrent que 7/10 ont eu une amélioration de la fréquence des crises après callosotomie dont 2 étaient libres de crises depuis plus de 6 mois (données non publiées).

Compte tenu de la fréquence élevée de pharmacorésistance, il est recommandé qu'un neurologue pédiatre ayant une expérience en épileptologie (ou un épileptologue après l'âge de 12 ans) fasse le choix du traitement anti-épileptique si les crises persistent au-delà de la seconde ligne de traitement et assure le suivi ultérieur. Se discute souvent l'intérêt des polythérapies antiépileptiques. Dans ces cas, une parfaite connaissance des différentes interactions médicamenteuses est un préalable indispensable. Seul le maintien d'un bénéfice significatif et durable peut justifier une polythérapie.

Le choix de l'antiépileptique doit aussi tenir compte du risque augmenté d'ostéopénie qui est majoré en cas d'utilisation de polythérapie antiépileptique.

9.5.2 Rééducation neuro-motrice – prise en charge du polyhandicap

La prise en charge précoce, programmes d'éducation spécialisée, comporte kinésithérapie, psychomotricité, intégration « sensorielle » spécifique.

La plupart des patients atteints du syndrome « **CDKL5 Deficiency disorder** » étant non marchants, le but de la rééducation neuromotrice est de (i) lutter contre les déformations les plus fréquentes, luxation de hanche et scoliose, (ii) préserver la station assise confortable et sans douleur, et la verticalisation.

Voici une liste des rééducations qui peuvent être proposées, en fonction de l'état clinique de l'enfant :

- La kinésithérapie motrice **active** vise à prévenir l'atrophie musculaire et développe la force musculaire. La kinésithérapie **passive** vise à lutter contre les rétractions musculo-tendineuses. Les changements de posture en cas d'immobilisation ont pour but de garder ou rétablir un schéma corporel d'ensemble et de lutter contre les escarres. Les massages peuvent avoir un rôle relaxant. La kinésithérapie est aussi souvent prescrite pour les suites opératoires (scoliose, luxation de hanche) pour aider à la verticalisation, pour développer les transferts et la marche, et la préserver quand elle est obtenue.
- La psychomotricité permet de compléter le travail de contrôle postural et des changements de position (allongé, assis, debout), la dissociation et l'utilisation des mains.
- La stimulation de la partie non verbale pour apprendre à communiquer.
- La balnéothérapie avec pour but de favoriser le mouvement et la posture en limitant les effets de la pesanteur.
- L'équithérapie avec pour but de développer un travail sensoriel sur la posture et le maintien en lien avec l'animal.
- Le travail avec un psychologue permet de compléter cet accompagnement et peut être préconisé pour les parents, les aidants et la fratrie.

Chaque programme de rééducation doit être établi en concertation avec les équipes locales, la structure de vie de l'enfant et la famille, et adapté aux besoins de chaque enfant. (pour plus de détails se référer au PNDS polyhandicap).

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

9.5.3 La rééducation de l'oralité – orthophonie

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

9.5.4 Troubles du comportement

Les troubles du comportement (cris en particulier) sont couramment observés chez les patients atteints du syndrome CDKL5 Deficiency disorder.

Malgré tout, toute majoration d'un trouble du comportement doit d'abord impliquer la recherche attentive d'une douleur et de sa cause. L'approche d'un trouble du comportement doit être pluridisciplinaire.

Dans certains cas, des thérapies comportementales et parfois des médicaments psychotropes (neuroleptiques) sont parfois nécessaires pour les troubles du comportement, surtout en cas d'agitation majeure ou de troubles anxieux qui nécessitent un traitement médicamenteux. Si un traitement médicamenteux est instauré, il est souhaitable que le suivi médical soit attentif à l'efficacité et aux effets secondaires des médicaments.

Les techniques de relaxation (Concept Snoezelen) peuvent aider à lutter contre l'anxiété. Une analyse rigoureuse du comportement à problème doit être effectuée pour en déterminer son origine (douleur, changement d'environnement, perte d'une capacité sensorielle, changement d'installation).

9.5.5 Troubles du sommeil

Des évaluations du sommeil (agenda de sommeil +/- actimétrie ; interrogatoire à la recherche de troubles spécifiques : crises nocturnes, syndrome obstructif) et des polysomnographies, lorsqu'elles sont nécessaires, permettent une prise en charge individuelle.

Mélatonine et médicaments psychotropes (neuroleptiques) sont souvent nécessaires pour les troubles du sommeil.

9.5.6 Prévention et traitement de la dénutrition

Une évaluation de la croissance, de l'oralité et des ingesta (par la diététicienne) sont nécessaires au diagnostic et de façon régulière (au minimum annuellement) permettant une prise en charge individuelle. L'objectif est d'assurer une croissance normale à ces patients malgré leur handicap et des ingesta qui ont souvent tendance à se réduire au fil des années, réduction éventuellement majorée par un reflux gastro-oesophagien non ou

partiellement traité. En cas de ralentissement de la croissance, un régime hypercalorique peut être prescrit, adapté par la diététicienne. Le suivi est alors intensifié.

Par ailleurs, ce régime doit être d'emblée enrichi en calcium en prévention de la fragilité osseuse.

Selon les critères de l'ESPGHAN pour la dénutrition, un seul des critères suivants suffit pour un enfant porteur de polyhandicap : (1) Signes de dénutrition tels que des escarres et/ou une mauvaise circulation périphérique ; (2) poids pour l'âge < - 2 Z score ; (3) pli cutané tricipital < 10^{ème} percentile pour l'âge et le sexe ; (4) périmètre brachial inférieur au 10^{ème} percentile ; (5) perte de poids ou courbe pondérale plate. En cas de dénutrition malgré un régime hypercalorique, ou de fausses routes associées à des pneumopathies de déglutition, une nutrition entérale par gastrostomie est alors discutée. Cette proposition fait l'objet d'une concertation pluridisciplinaire. (Voir PNDS Polyhandicap).

9.5.7 Traitement du reflux gastro-œsophagien

Une prise en charge médicale du reflux gastro-oesophagien est primordiale compte tenu de son éventuel retentissement sur l'oralité. S'il existe des signes directs (rejets, vomissements, grimaces ou inconfort au cours du repas) ou indirects (bruxisme, pleurs ou inconforts nocturnes, troubles du sommeil) de reflux gastro-oesophagien, il est recommandé de réaliser une pH métrie avant de débiter un traitement.

On prescrit en première intention des inhibiteurs de la pompe à protons. Dans les cas de RGO majeur, résistant à la bithérapie IPP-antiH2 on peut discuter l'utilisation du bétanechol (urécholine - disponible en pharmacie hospitalière) si les crises épileptiques sont assez bien contrôlées et en instituant une mise en place progressive pour lutter contre les effets secondaires (globe vésical, diarrhée...).

En cas d'échec des traitements médicamenteux, une exploration par fibroscopie (à la recherche d'une complication – oesophagite) et par TOGD (à la recherche d'une anomalie anatomique) est indiquée et en fonction des résultats une chirurgie anti reflux peut être discutée.

9.5.8 Prévention et traitement de la fragilité osseuse

Dès le diagnostic, comme tout enfant en situation de polyhandicap, tout enfant/adulte atteint du syndrome CDKL5 Deficiency disorder doit avoir une supplémentation par Vitamine D (une ampoule 100 000 UI tous les 3 mois ou l'équivalent en dose quotidienne soit 1 200 UI/jour).

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

Enfin, il faut assurer un développement pubertaire de qualité.

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

En cas de fractures associées à une densité osseuse inférieure à -2DS, il existe une ostéoporose fracturaire et il faut envisager un traitement par bisphosphonates IV après avoir discuté le rapport bénéfique/risque de ce traitement, notamment en cas de chirurgie orthopédique envisagée.

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

La lutte contre les fausses routes alimentaires et le reflux gastro-oesophagien est fondamentale. La vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque est indiquée. De même, il est important de dépister précocement et de prendre en charge des déformations rachidiennes (scoliose et/ou cyphose)

La lutte contre les fausses routes salivaires comprend le positionnement de la tête et l'utilisation de patch de scopolamine (ou de belafit oral). Le traitement par injection de toxine botulinique des glandes salivaires peut être discuté.

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

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

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

La ventilation non invasive nocturne et/ou une oxygénothérapie peuvent se discuter au cas par cas. Les indications de telles prises en charges doivent toujours se faire dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire, et la qualité de vie du patient doit toujours être au cœur de la discussion avec les parents. (voir PNDS Polyhandicap).

9.5.10 Traitements chirurgicaux

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les programmes d'Education thérapeutique des enfants en situation de polyhandicap sont en cours d'élaboration et reposent sur des outils adaptés aux besoins et aux attentes des parents, grands-parents, fratrie, aidants qui les accompagnent au quotidien. Les malades atteints de syndrome CDKL5 Deficiency disorder et leurs aidants pourront bénéficier de ces programmes disponibles sur l'ensemble du territoire français.

Ses objectifs sont d'aider la famille à :

- Comprendre la maladie
- Comprendre les traitements, leurs effets indésirables éventuels et les précautions à prendre
- Savoir agir et réagir au quotidien face à des situations particulières, en particulier la gestion des crises épileptiques
- Éviter certaines complications
- Maîtriser les gestes techniques (aspiration de mucosités, manœuvres de désencombrement, alimentation, installation, gestion des mouvements anormaux) liés à la prise en charge de la maladie.

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

Les sessions proposées portent sur :

- la prise en charge des crises épileptiques
- l'adaptation de l'alimentation, des prises alimentaires et gestion des troubles digestifs courants
- la prévention et traitement de la constipation et de la dysmotricité digestive basse
- les soins au quotidien : hygiène, soins, médicaments,
- l'adaptation des installations autour de l'enfant et de son environnement
- la transition enfant/adulte

La conception d'un programme ETP est centrée sur les besoins et les réalités du patient dans le cas de comorbidités et de polyopathologies telles qu'on peut les retrouver dans le syndrome CDKL5 Deficiency disorder.

10 Suivi

10.1.1 Objectifs

Il n'existe pas de traitement curatif spécifique au syndrome CDKL5 Deficiency disorder.

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

10.1.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

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

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

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

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

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital. Ces professionnels sont médicaux, paramédicaux, et psychologues. Tous les professionnels travaillent conjointement avec le médecin référent. Sont aussi impliqués les établissements médico-sociaux CAMSP, SESSAD, IMP, IME, MAS, FAM et toute structure intervenant auprès de l'enfant ou de l'adulte.

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

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

10.1.3 Rythme et contenu des consultations et du suivi

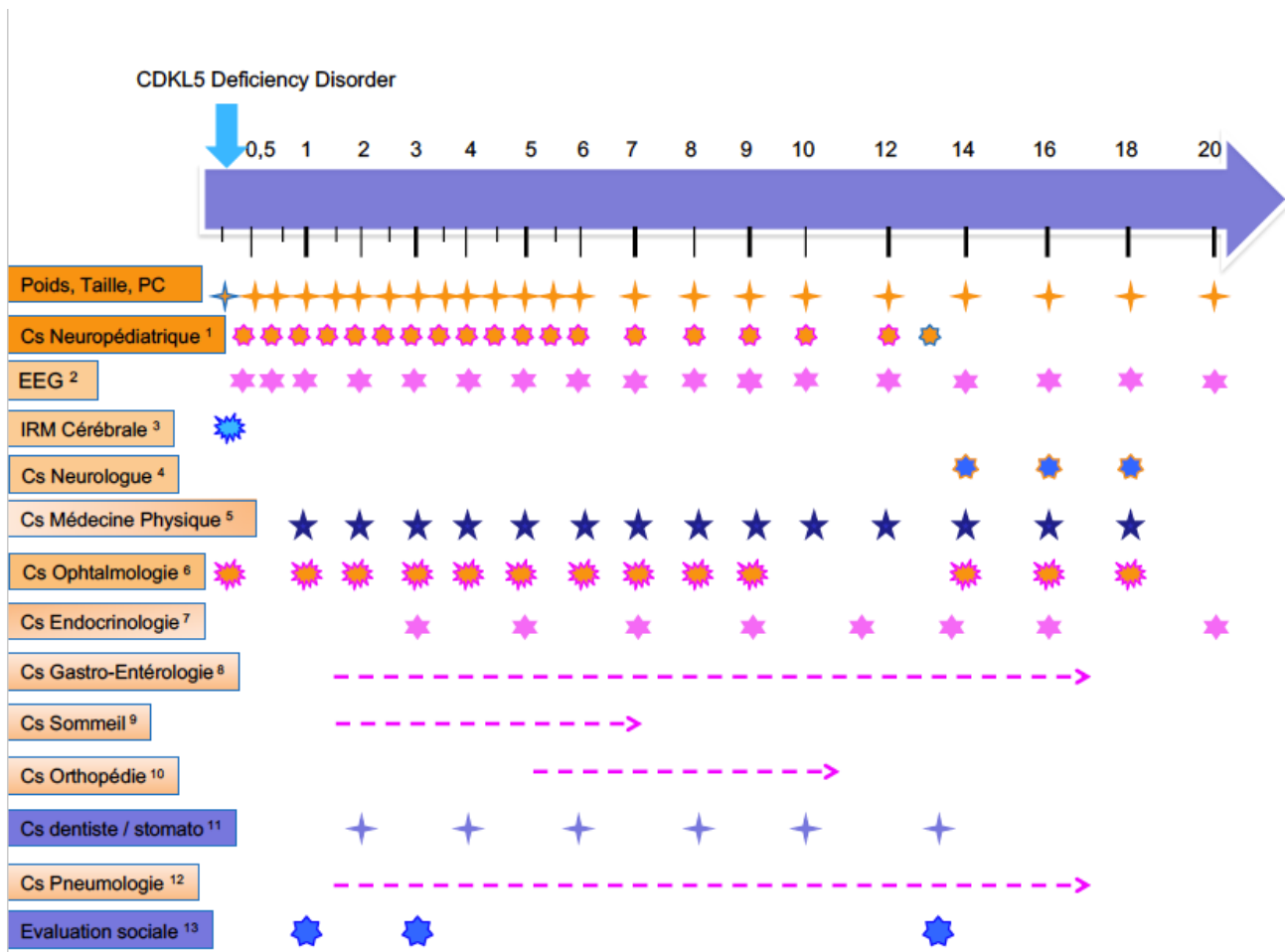


Figure : La grande flèche mauve indique l'âge de l'enfant (en années) au cours du suivi. L'âge au diagnostic du syndrome CDKL5 Deficiency disorder. Le suivi de la croissance (Poids, taille PC) et de l'état nutritionnel se fait tous les 6 mois jusqu'à 6 ans puis tous les ans jusqu'à 10 ans, puis tous les 2 ans ; l'objectif de ce suivi est d'identifier une cassure de la courbe pondérale et/ou staturale. L'objectif de BMI est au 25ème percentile.

(1) La consultation neuropédiatrique doit être semestrielle jusqu'à l'âge de 6 ans puis tous les ans jusqu'à l'âge de 14 ans puis relayée par la consultation en neurologie (4). La transition doit être abordée à partir de 12-14 ans.

Elle comprend systématiquement : a) Examen neurologique avec recherche de déformations orthopédiques précoces (équins, scoliose, cyphose, asymétrie du bassin, luxation de hanche) ; b) Evaluation des crises d'épilepsie avec évaluation de la sémiologie, de l'intensité, de la fréquence des crises épileptiques et de leur impact sur l'éveil de l'enfant, et ; c) Recherche de troubles du comportement : cris, agitation ; e) Dépistage des troubles de l'endormissement, des réveils nocturnes et de l'inversion du rythme veille-sommeil, troubles respiratoires diurnes ou nocturnes (ronflement, apnées) ; f) Recherche de régurgitations, difficultés alimentaires, pleurs fréquents, constipation ; g) Recherche de fausses-routes, pneumopathies de déglutition et/ou encombrement chronique.

(2) Le suivi EEG est adapté à chaque enfant. Un EEG de veille et de sieste est recommandé tous les 3 à 6 mois au début de la maladie et régulièrement tous les 6 mois à 1 an en fonction de l'évolution de l'épilepsie jusqu'à l'âge de 6 ans.

(3) L'IRM cérébrale est réalisée au diagnostic (en général avant 1 an)

(4) La consultation chez le neurologue doit être discutée dès l'âge de 13 ans, pour envisager une transition à l'adolescence

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

(6) La consultation ophtalmologique est indispensable au cours de l'évolution de la maladie : elle vise à étudier de la poursuite oculaire, de l'oculomotricité, la recherche d'un strabisme, d'un trouble oculomoteur intermittent (exophorie, éso-phorie, insuffisance de convergence) de la réfraction (nombreuses anomalies) et examen du fond d'œil. Elle doit être réalisée tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 6 ans, pour suivre l'évolution de la cécité corticale et dépister les complications visuelles liées au Sabril.

(7) La consultation en endocrinologie est systématique à partir de l'âge de 6 ans afin de dépister une ostéoporose. Elle comporte une évaluation diététique des apports nutritionnels et en calcium, un bilan phosphocalcique (sang et urine), une ostéodensitométrie tous les 2 ans.

(8) La consultation en gastro-entérologie pédiatrique n'est pas systématique. Il est souhaitable qu'elle s'inscrive dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire. L'avis du gastro-entérologue est justifié en cas de a) stagnation pondérale +++ > 6 mois et dénutrition sévère; b) si reflux gastro-œsophagien résistant aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP); c) Si fausses routes et/ou complications respiratoires faisant discuter une gastrostomie percutanée; d) si constipation résistante aux traitements usuels. En cas d'initiation du suivi en gastro-entérologie pédiatrique, il convient de revoir l'enfant tous les 6 mois. Aucun examen complémentaire n'est obligatoire dans la cadre de la consultation. Les explorations digestives (pHmétrie, TOGD, fibroscopie digestive) sont discutées au cas par cas.

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

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

(11) La consultation en pneumologie pédiatrique n'est pas systématique. Il est souhaitable qu'elle s'inscrive dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire. L'avis du pneumologue est justifié en cas a) de pneumopathies de déglutition à répétition ($n > 2$) ; b) d'encombrement chronique résistant au traitement par IPP ; c) discussion d'appareillage de désencombrement ou autres thérapeutiques. En cas d'initiation du suivi en pneumologie pédiatrique, il convient de revoir l'enfant tous les 6 mois.

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

10.1.4 Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont indiqués sur orientation clinique :

Les électro-encéphalogrammes de veille et de sieste sont importants pour le suivi des patients. La fréquence des EEG varie en fonction de l'intensité des crises, de son évolution, et de la réponse au traitement. Un EEG n'est pas toujours un pré-requis à une modification de traitement et à une consultation en vue d'améliorer l'épilepsie. En cas d'aggravation des crises sous traitement, il est recommandé de faire un EEG à la recherche de l'apparition de nouvelles anomalies EEG.

Le dosage des antiépileptiques peut être proposé tous les ans dans le cadre du bilan biologique annuel. En cas d'aggravation des crises sous traitement et s'il existe un doute sur l'observance, il peut alors être utile de doser les antiépileptiques dans cette hypothèse. En cas de suspicion d'interactions médicamenteuses (aggravation de l'épilepsie ou apparition d'effets secondaires), le dosage des antiépileptiques peut apporter une information diagnostique permettant d'adapter également le traitement.

Le bilan biologique est recommandé de façon annuelle

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

Si le BMI < 25ème centile ou prise d'antiépileptiques, accompagné du dosage d'acide folique et de vitamine B12.

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

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

Annexe-1. Liste des participants

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Pr Nadia Bahi-Buisson, neuropédiatre, CRMR Déficiences Intellectuelle de causes Rares et Polyhandicap - Hopital Necker Paris;

Pr Mathieu Milh, neuropédiatre, CRMR Déficiences Intellectuelle de causes Rares et Polyhandicap -Marseille Hopital La Timone Marseille

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Stéphane Auvin, neuropédiatre, Paris, CRMR Epilepsies Rares
- Pr Laurence Faivre, Pr Laurence Faivre, Dijon, CRMR CLAD Est
- Dr Gaetan Lesca, Génétique, CHU Lyon
- Dr Frédéric Villega, CRMR Epilepsies Rares
- Dr Nathalie Villeneuve Marseille, CRMR Epilepsies Rares
- Dr Marie Hully neuropédiatre, CRMR Déficiences Intellectuelle de causes Rares et Polyhandicap -Hopital Necker Paris;
- Pr Beatrice Dubern, gastro-pédiatre, Hopital Trousseau, Paris
- Dr Adelaide Brousseau Beauvir neuropédiatre, CRMR Déficiences Intellectuelle de causes Rares et Polyhandicap-Brest
- Dr Lotfi Miladi, chirurgien orthopédiste pédiatrique, Paris
- Dr Mélissa Maraval, pneumopédiatre,

Groupe de lecture

- Dr Béatrice Desnous CRMR Déficiences Intellectuelle de causes Rares et Polyhandicap –Marseille
- Dr Sylviane Peudenier neuropédiatre, CRMR Déficiences Intellectuelle de causes Rares et Polyhandicap -Brest
- Dr Sylvie Joriot, neuropédiatrie, Lille
- Dr Stéphanie Valence, CRMR Déficiences Intellectuelles, Paris
- Pr Thierry Bienvenu, génétique moléculaire, Hopital Cochin, Paris
- Dr Anne de Saint Martin, CRMR Epilepsies Rares, Strasbourg

Membres ou consultants spécialistes hors sites

- Dr Isabelle Fontaine, médecin généraliste, IME Marie-Auxiliatrice, DRAVEIL
- Association Française du CDKL5 Deficiency Disorder – <https://cdkl5.fr/>

Déclarations d'intérêt

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

Annexe-2. Coordonnées des centres de référence et de compétences et de l'association de patients

Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares - Polyhandicap
<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/defisciences-rett/>

Liste des centres de référence et de compétences de la filière DéfiScience
<http://www.defiscience.fr/filiere/>

Liste des centres de référence et de compétences de la filière SensGene
<https://www.sensgene.com/>

Association syndrome CDKL5 Deficiency disorder.
<https://cdkl5.fr/>

Annexe-3.

1/ Evaluation nutritionnelle

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

Mesures anthropométriques et autres évaluations cliniques
1/ Mesures du poids et de la taille systématiques dans l'examen clinique Chez l'enfant tétraplégique, les recommandations de l'ESPGHAN proposent de déterminer la <i>taille</i> à partir de la longueur talon-genou
2/ une mesure du pli cutané à mi-distance calculée, dans le sens de la longueur du triceps, en regard de la face postérieure du bras.
4/ Un examen bucco-dentaire pour évaluer la bonne santé bucco-dentaire des patients est nécessaire en raison de son impact sur la prise alimentaire

<p>5/ Bilan biologique recommandé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine, Ferritine, Numération Formule Sanguine, Albumine, Préalbumine, Protidémie, Ionogramme sanguin, Créatinine • 25 OH, Vitamine D, Calcium, Phosphore, Phosphatase Alcaline, Calciurie et Créatininurie sur une miction (avec calcul du ration calcium/créatinine) <p>Si le BMI < 25th centile ou prise d'antiépileptiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitamine B12 et folate
<p>6/ Si le patient reçoit plus de 50% de ses apports caloriques par voie entérale (sonde entérale ou gastrostomie),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine, Ferritine, Numération Formule Sanguine • Albumine, Protidémie, Ionogramme sanguin, Urée, Créatinine, • Bilan hépatique complet • 25 OH, Vitamine D, Calcium, Phosphore, Phosphatase Alcaline, Magnésium, Calciurie et Créatininurie sur une miction (avec calcul du ration calcium/créatinine) • Vitamine B12 et folate

Evaluation des moyens pour augmenter les apports caloriques
1/ L'évaluation des besoins nutritionnels doit être réalisée de façon individuelle et adaptée à chaque patient
2/ Le meilleur indicateur des besoins caloriques peut être déduit en comparant les apports caloriques actuels et plusieurs mesures de croissance
3/ Si le patient est en dessous du poids attendu pour l'âge, augmenter les apports caloriques jusqu'à ce que le poids cible soit atteint
4/ Pour augmenter les calories, enrichir l'alimentation (beurre, crème, fromage) et donner de fréquents snacks de compléments nutritionnels hypercaloriques
5/ Il n'y a aucune évidence que le régime sans gluten soit associé à une amélioration de la croissance des enfants
6/ Il n'y a aucune évidence que le régime sans lactose soit associé à une amélioration de la croissance des enfants

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

Références bibliographiques

1. Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greiwe M, et al. Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;75:1149-1154.
2. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;75:1079-1093.
3. Kalscheuer VM, Tao J, Donnelly A, et al. Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2003;72:1401-1411.
4. Toutain A, Dessay B, Ronce N, et al. Refinement of the NHS locus on chromosome Xp22.13 and analysis of five candidate genes. *Eur J Hum Genet* 2002;10:516-520.
5. Montini E, Andolfi G, Caruso A, et al. Identification and characterization of a novel serine-threonine kinase gene from the Xp22 region. *Genomics* 1998;51:427-433.
6. Fehr S, Wilson M, Downs J, et al. The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *Eur J Hum Genet* 2013;21:266-273.
7. Artuso R, Mencarelli MA, Polli R, et al. Early-onset seizure variant of Rett syndrome: definition of the clinical diagnostic criteria. *Brain Dev* 2010;32:17-24.
8. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010;68:944-950.
9. Solazzi R, Fiorini E, Parrini E, Darra F, Dalla Bernardina B, Cantalupo G. Diaper changing-induced reflex seizures in CDKL5-related epilepsy. *Epileptic Disord* 2018;20:428-433.
10. Jdila MB, Triki C, Rhouma BB, et al. A novel C-terminal truncated mutation in hCDKL5 protein causing a severe West syndrome: Comparison with previous truncated mutations and genotype/phenotype correlation. *Int J Dev Neurosci* 2019;72:22-30.
11. Bodian DL, Schreiber JM, Vilboux T, Khromykh A, Hauser NS. Mutation in an alternative transcript of CDKL5 in a boy with early-onset seizures. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2018;4.
12. Jahn J, Caliebe A, von Spiczak S, et al. CDKL5 mutations as a cause of severe epilepsy in infancy: clinical and electroencephalographic long-term course in 4 patients. *J Child Neurol* 2013;28:937-941.
13. Liang JS, Shimojima K, Takayama R, et al. CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia* 2011;52:1835-1842.
14. Stalpers XL, Spruijt L, Yntema HG, Verrips A. Clinical phenotype of 5 females with a CDKL5 mutation. *J Child Neurol* 2012;27:90-93.
15. Melani F, Mei D, Pisano T, et al. CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy: electroclinical findings in the first year of life. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:354-360.
16. Klein KM, Yendle SC, Harvey AS, et al. A distinctive seizure type in patients with CDKL5 mutations: Hypermotor-tonic-spasms sequence. *Neurology* 2011;76:1436-1438.
17. Castren M, Gaily E, Tengstrom C, Lahdetie J, Archer H, Ala-Mello S. Epilepsy caused by CDKL5 mutations. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:65-69.
18. Bahi-Buisson N, Kaminska A, Boddaert N, et al. The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. *Epilepsia* 2008;49:1027-1037.
19. Fehr S, Wong K, Chin R, et al. Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder. *Neurology* 2016;87:2206-2213.
20. Pintaudi M, Baglietto MG, Gaggero R, et al. Clinical and electroencephalographic features in patients with CDKL5 mutations: two new Italian cases and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2008;12:326-331.
21. Grosso S, Brogna A, Bazzotti S, Renieri A, Morgese G, Balestri P. Seizures and electroencephalographic findings in CDKL5 mutations: case report and review. *Brain Dev* 2007;29:239-242.
22. Archer HL, Evans J, Edwards S, et al. CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. *J Med Genet* 2006;43:729-734.
23. Buoni S, Zannolli R, Colamaria V, et al. Myoclonic encephalopathy in the CDKL5 gene mutation. *Clin Neurophysiol* 2006;117:223-227.

24. Scala E, Ariani F, Mari F, et al. CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J Med Genet* 2005;42:103-107.
25. MacKay CI, Bick D, Prokop JW, et al. Expanding the phenotype of the CDKL5 deficiency disorder: Are seizures mandatory? *Am J Med Genet A* 2020;182:1217-1222.
26. Demarest S, Pestana-Knight EM, Olson HE, et al. Severity Assessment in CDKL5 Deficiency Disorder. *Pediatr Neurol* 2019;97:38-42.
27. Szafranski P, Golla S, Jin W, et al. Neurodevelopmental and neurobehavioral characteristics in males and females with CDKL5 duplications. *Eur J Hum Genet* 2015;23:915-921.
28. Fehr S, Downs J, Ho G, et al. Functional abilities in children and adults with the CDKL5 disorder. *Am J Med Genet A* 2016;170:2860-2869.
29. Mangatt M, Wong K, Anderson B, et al. Prevalence and onset of comorbidities in the CDKL5 disorder differ from Rett syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:39.
30. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H, et al. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain* 2008;131:2647-2661.
31. Hagebeuk EE, van den Bossche RA, de Weerd AW. Respiratory and sleep disorders in female children with atypical Rett syndrome caused by mutations in the CDKL5 gene. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:480-484.
32. Pini G, Bigoni S, Engerstrom IW, et al. Variant of Rett syndrome and CDKL5 gene: clinical and autonomic description of 10 cases. *Neuropediatrics* 2012;43:37-43.
33. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, et al. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex(R)) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav* 2018;86:131-137.
34. Dale T, Downs J, Olson H, Bergin AM, Smith S, Leonard H. Cannabis for refractory epilepsy in children: A review focusing on CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Res* 2019;151:31-39.
35. Lim Z, Wong K, Downs J, Bebbington K, Demarest S, Leonard H. Vagus nerve stimulation for the treatment of refractory epilepsy in the CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Res* 2018;146:36-40.
36. Baba S, Sugawara Y, Moriyama K, et al. Amelioration of intractable epilepsy by adjunct vagus nerve stimulation therapy in a girl with a CDKL5 mutation. *Brain Dev* 2017;39:341-344.
37. Lim Z, Wong K, Olson HE, Bergin AM, Downs J, Leonard H. Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients. *Epilepsia* 2017;58:1415-1422.
38. Muller A, Helbig I, Jansen C, et al. Retrospective evaluation of low long-term efficacy of antiepileptic drugs and ketogenic diet in 39 patients with CDKL5-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:147-151.
39. Paine SM, Munot P, Carmichael J, et al. The neuropathological consequences of CDKL5 mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38:744-747.
40. Mori Y, Downs J, Wong K, Anderson B, Epstein A, Leonard H. Impacts of caring for a child with the CDKL5 disorder on parental wellbeing and family quality of life. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:16.
41. Mori Y, Downs J, Wong K, Heyworth J, Leonard H. Comparing Parental Well-Being and Its Determinants Across Three Different Genetic Disorders Causing Intellectual Disability. *J Autism Dev Disord* 2018;48:1651-1665.
42. Saletti V, Canafoglia L, Cambiaso P, Russo S, Marchi M, Riva D. A CDKL5 mutated child with precocious puberty. *Am J Med Genet A* 2009;149A:1046-1051.
43. Liang JS, Huang H, Wang JS, Lu JF. Phenotypic manifestations between male and female children with CDKL5 mutations. *Brain Dev* 2019;41:783-789.
44. Masliah-Plachon J, Auvin S, Nectoux J, Fichou Y, Chelly J, Bienvenu T. Somatic mosaicism for a CDKL5 mutation as an epileptic encephalopathy in males. *Am J Med Genet A* 2010;152A:2110-2111.
45. Elia M, Falco M, Ferri R, et al. CDKL5 mutations in boys with severe encephalopathy and early-onset intractable epilepsy. *Neurology* 2008;71:997-999.
46. Mirzaa GM, Paciorkowski AR, Marsh ED, et al. CDKL5 and ARX mutations in males with early-onset epilepsy. *Pediatr Neurol* 2013;48:367-377.
47. Demarest ST, Olson HE, Moss A, et al. CDKL5 deficiency disorder: Relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development. *Epilepsia* 2019;60:1733-1742.
48. Fichou Y, Nectoux J, Bahi-Buisson N, Chelly J, Bienvenu T. An isoform of the severe encephalopathy-related CDKL5 gene, including a novel exon with extremely high sequence conservation, is specifically expressed in brain. *J Hum Genet* 2011;56:52-57.

49. Diebold B, Delepine C, Gataullina S, Delahaye A, Nectoux J, Bienvenu T. Mutations in the C-terminus of CDKL5: proceed with caution. *Eur J Hum Genet* 2014;22:270-272.
50. Lindy AS, Stosser MB, Butler E, et al. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia* 2018;59:1062-1071.
51. Ko A, Youn SE, Kim SH, et al. Targeted gene panel and genotype-phenotype correlation in children with developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res* 2018;141:48-55.
52. Rim JH, Kim SH, Hwang IS, et al. Efficient strategy for the molecular diagnosis of intractable early-onset epilepsy using targeted gene sequencing. *BMC Med Genomics* 2018;11:6.
53. Ortega-Moreno L, Giraldez BG, Soto-Insuga V, et al. Molecular diagnosis of patients with epilepsy and developmental delay using a customized panel of epilepsy genes. *PLoS One* 2017;12:e0188978.
54. Parrini E, Marini C, Mei D, et al. Diagnostic Targeted Resequencing in 349 Patients with Drug-Resistant Pediatric Epilepsies Identifies Causative Mutations in 30 Different Genes. *Hum Mutat* 2017;38:216-225.

Références bibliographiques orthopédiques

- 1- Thakar C, Kieser DC, Mardare M, Haleem S, Fairbank J, Nnadi C. Systematic review of the complications associated with magnetically controlled growing rods for the treatment of early onset scoliosis. *European Spine Journal*. 2018.27(9):2062-2071
- 2- Miladi L, Gaume M., Khouri N, Johnson M, Topouchian V, Glorion C. Minimally Invasive Surgery for Neuromuscular Scoliosis. *Spine*. 2018; 43(16), E968–E975.
- 3- Gaume M, Vergari C, Khouri N, Skalli W, Glorion C, Miladi L. Minimally Invasive Surgery for Neuromuscular Scoliosis: Results and Complications at a Minimal Follow-up of 5 Years. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2021 Apr 23. doi: 10.1097/BRS.0000000000004082
- 4- Miladi L, Khouri N, Pradon J, Elie C, Treluyer JM. One-way self-expanding rod for early-onset scoliosis: early results of a clinical trial of 20 patients. *Eur Spine J*. 2021;doi.org/10.1007/s00586-021-06732-4
- 5- Gaume M.; Hajj R.; Khouri N.; Johnson M., Miladi L.; One-Way Self-Expanding Rod in Neuromuscular Scoliosis: Preliminary Results of a Prospective Series of 21 Patients. *JBSOA-D-21-00089*