

Lignes directrices pour les enfants et les adultes atteints du syndrome de Pitt-Hopkins

1. INTRODUCTION

On connaît beaucoup de choses sur le syndrome de Pitt-Hopkins, mais ces informations sont principalement d'ordre médical. Un groupe de médecins, de psychologues et d'autres soignants s'occupant d'enfants et d'adultes atteints par le syndrome de Pitt-Hopkins se sont rendu compte que les prises en charge de ces patients pouvaient être très différentes. C'est pour cette raison que, avec plusieurs Associations de familles de syndrome de Pitt-Hopkins dans le monde, ils ont décidé de mettre en commun toutes les connaissances tirées de la littérature et de l'expérience qu'ils avaient. Les résultats ont été discutés avec un grand groupe de familles lors de la première conférence mondiale consacrée au syndrome de Pitt-Hopkins aux Pays-Bas en mai 2018. Cela a conduit au premier consensus international sur la meilleure ligne de conduite à adopter lorsqu'il y a un problème chez un enfant ou un adulte atteint de syndrome de Pitt-Hopkins.

2. CRITÈRES DE DIAGNOSTIC

Il est important de se mettre d'accord sur les critères qui permettent de dire qui est atteint du syndrome de Pitt-Hopkins et qui ne l'est pas, en se basant uniquement sur les signes et symptômes cliniques. On sait que ce syndrome est dû à des anomalies dans le gène TCF4 : une erreur dans le code génétique (on appelle une telle erreur « une mutation »), empêche le gène TCF4 de fonctionner. Mais tous les patients qui ont une mutation dans le gène TCF4 ne sont pas atteints de syndrome de Pitt-Hopkins (un même gène peut parfois causer plusieurs maladies différentes : deux, trois, et parfois plus !). Il faut donc définir à quels patients s'adressent les recommandations de prise en charge, et donc définir d'abord les critères qui permettent de faire le diagnostic de syndrome de Pitt-Hopkins.

Le groupe d'experts a défini un premier groupe de signes et de symptômes qui leur semblaient importants. Les experts ont vérifié ensuite que ces critères étaient bien retrouvés dans un groupe d'enfants et d'adultes atteints de syndrome de Pitt-Hopkins. Enfin, les experts ont vérifié si les enfants ou les adultes atteints de deux autres syndromes pouvant ressembler au syndrome de Pitt-Hopkins (le syndrome de Rett et le syndrome d'Angelman) pouvaient être confondus avec le syndrome de Pitt-Hopkins en utilisant ces critères.

Heureusement, ce n'était pas le cas ! Les experts ont donc pu conclure que les signes et symptômes proposés étaient bien les critères cliniques de diagnostic pour le syndrome de Pitt-Hopkins.

Nous avons subdivisé les critères en ceux qui sont les plus importants ("majeur") et ceux qui sont moins importants ("mineurs"). La présence de ces critères permet d'attribuer des points :

Critères majeurs

1. Visage
 - a. le front est étroit
 - b. la partie externe des sourcils est fine par rapport à la partie interne
 - c. le nez est large sur toute sa hauteur
 - d. les ailes du nez sont larges
 - e. les joues sont bien pleines
 - f. la bouche est grande, les lèvres pleines, la lèvre supérieure remonte au milieu
 - g. le rebord des oreilles est épais et un peu replié

On obtient **4 points** si ces caractéristiques sont présentes

2. Il existe des difficultés d'apprentissage importantes (pas de langage, ou langage limité)

On obtient **2 points** si elles sont présentes

3. Des anomalies respiratoires sont présentes : l'enfant, par moment respire très vite et très fort (hyperventilation) ou il fait des pauses quand il respire (apnée)

On obtient **2 points** si elle ces anomalies respiratoires sont présentes

Critères mineurs

1. Myopie
2. Constipation
3. Mains particulières inhabituelles : les doigts sont fins et les plis de la paume sont anormaux
4. Démarche instable

On obtient **1 point** pour chacun des **points** ci-dessus

Si un enfant ou un adulte obtient un score de 9 ou plus, le diagnostic clinique est celui d'un syndrome de Pitt-Hopkins, et le test ADN devrait être effectué pour le confirmer. Si le score se situe entre 6 et 8, et qu'au moins les caractéristiques faciales sont présentes, le diagnostic

de syndrome de Pitt-Hopkins est possible : un test ADN devrait être effectué. Si le score est inférieur à 6, il est peu probable que l'enfant ou l'adulte soit atteint, et il n'est pas nécessaire de procéder à ce test (**R1**).

Ce score permet seulement de décider si diagnostic peut être posé ou non. Il n'évalue pas la sévérité de la maladie, ni chez un enfant ni chez un adulte. Ce système simple de notation est encore peu utilisé et devrait être plus utilisé. L'opinion des familles ayant un enfant atteint de syndrome de Pitt-Hopkins est importante pour juger de son utilité (**R2**).

Recommandation

R1 *Le diagnostic clinique du syndrome de Pitt-Hopkins est basé sur une combinaison de signes et de symptômes (comme indiqué ci-dessus). Le diagnostic est confirmé par un score de 9 ou plus. Avec un score entre 6 et 8 incluant les caractéristiques du visage, on peut soupçonner un syndrome de Pitt-Hopkins et un test ADN devrait être effectués.*

R2 *Il n'y a pas critères qui indique la gravité de l'syndrome de Pitt-Hopkins, : ce travail reste à faire, avec les familles.*

3. TEST ADN

Jusqu'à présent, le seul gène qui peut causer tous les signes et symptômes du syndrome de Pitt-Hopkins est le gène TCF4. TCF4 signifie « TransCRIPTION Factor 4 ». Le gène est situé sur le chromosome 18 (en termes médicaux : en 18q21.2). Le gène a de nombreuses fonctions, par exemple dans la formation du cerveau avant la naissance, la formation des différents tissus qui forment le visage, le fonctionnement des nerfs, et la façon dont nous pouvons lutter contre les infections.

Le gène TCF4 peut cesser de fonctionner pour plusieurs raisons différentes. Il peut y avoir une erreur dans le code génétique du gène (une lettre est changée). Parfois, le gène tout entier a été perdu (en termes médicaux, on parle d'une microdélétion : un petit morceau du chromosome 18 a disparu). Ce fragment du chromosome 18 qui a été perdu est de taille variable : il peut donc contenir d'autres gènes à côté de TCF4. Une personne présentant une microdélétion de TCF4 peut donc présenter d'autres signes et symptômes inhabituels. Ces enfants peuvent toujours ressembler à une personne atteinte du syndrome de Pitt-Hopkins,

mais à cause de ces différences, on appelle leur syndrome le " syndrome de microdélétion 18q ".

Plusieurs mutations ont été détectées chez des enfants ou des adultes qui n'ont pas les signes caractéristiques du syndrome de Pitt-Hopkins, mais dont le développement est néanmoins retardé. Ils n'ont pas les traits caractéristiques du visage et pas de problèmes avec le rythme de leur respiration. Ils ne devraient pas être diagnostiqués comme syndrome de Pitt-Hopkins (**R3**) : les médecins doivent utiliser les critères de diagnostic clinique (voir section 2) pour poser le diagnostic de syndrome de Pitt-Hopkins.

Si une personne atteinte de syndrome de Pitt-Hopkins avait un enfant, il y aurait 50 % de risques (un risque sur deux) que le bébé soit également atteint du syndrome. Cela est dû au fait que la modification du gène est transmise de manière dominante. Les experts ont pu étudier 273 enfants et adultes atteints du syndrome de Pitt-Hopkins. Dans cinq de ces familles, il y avait deux enfants atteints. Cela signifie qu'il y a 2 % de risques qu'une famille ayant un enfant atteint du syndrome de Pitt-Hopkins puisse avoir un autre enfant atteint (**R4**). Pour un frère ou une sœur en bonne santé d'une personne atteinte de syndrome de Pitt-Hopkins, le risque d'avoir un enfant atteint n'est pas plus élevé que dans la population générale.

De nos jours, il existe de nombreuses façons d'effectuer des tests ADN. Un test qui est souvent effectué, est appelé " séquençage haut débit " ou séquençage de nouvelle génération (les médecins utilisent souvent l'abréviation anglaise correspondante : « NGS »). Ces tests permettent de chercher des mutations dans tous les gènes, ou un groupe de gènes (par exemple tous les gènes qui provoquent une déficience intellectuelle). Il peut arriver de trouver une modification (on dit aussi un variant) du gène TCF4 chez un enfant que l'on a testé parce qu'il a un retard, mais qui ne présente pas les caractéristiques du syndrome. Il peut être très difficile pour les médecins de déterminer si ce changement est à l'origine du retard de l'enfant. Il faut examiner l'enfant très attentivement et vérifier dans la famille si quelqu'un présente le même syndrome ou un syndrome similaire. Il faut également vérifier si ce variant de TCF4 a déjà été trouvé auparavant chez une personne saine, chez une personne atteinte de syndrome de Pitt-Hopkins, ou chez quelqu'un qui présente un autre trouble. Enfin, les médecins qui étudient l'ADN peuvent essayer de prédire si ce variant peut modifier le fonctionnement de TCF4. Il existe des critères internationaux pour cela. Les médecins ont donc besoin de temps et d'expérience pour vérifier tout ce qui précède, avant

de pouvoir conclure si un variant de TCF4 est à l'origine des symptômes observés ou non (R5).

Recommandations

R3 *Les changements dans le gène TCF4 peuvent causer le syndrome de Pitt-Hopkins mais peuvent aussi causer d'autres syndromes qui s'accompagnent de déficience intellectuelle. Ce dernier groupe d'enfants et d'adultes ne devrait pas être diagnostiqué comme ayant un syndrome de Pitt-Hopkins.*

R4 *Si une famille a un enfant atteint d'un syndrome de Pitt-Hopkins chez qui le diagnostic est confirmé par une étude de l'ADN, la probabilité que le même couple ait un autre enfant atteint d'un syndrome de Pitt-Hopkins est de 2 %.*

R5 *Quand un variant de TCF4 est détecté, il n'est pas toujours facile de déterminer s'il est responsable ou non des anomalies observées. Cela nécessite un examen minutieux de l'enfant qui a été testé, en vérifiant si le même syndrome ou un syndrome similaire touche d'autres membres de la famille, si le changement dans le gène TCF4 a déjà été observé chez d'autres patients auparavant, et si le variant dans le gène TCF4 peut gêner son fonctionnement.*

4. DIAGNOSTIC PRÉNATAL

La probabilité qu'une famille qui a un enfant atteint de syndrome de Pitt-Hopkins ait un deuxième enfant atteint de syndrome de Pitt-Hopkins est faible, mais pas égale à zéro. Le risque est estimé à environ 2 %. Il est très peu probable qu'un diagnostic de syndrome de Pitt-Hopkins soit suspecté pendant la grossesse, lors d'une échographie, car il n'y a habituellement pas d'anomalie visible sur une échographie chez un bébé atteint de syndrome de Pitt-Hopkins. C'est seulement avec un test ADN qu'un diagnostic peut être fait. Lorsque la mutation de TCF4 est confirmée par un test ADN chez un enfant, un test prénatal peut être fait avant la naissance pour rechercher la même mutation lors de la grossesse suivante. Comme le risque d'avoir un deuxième enfant avec un syndrome de Pitt-Hopkins n'est pas nul, le test prénatal devrait être discuté et proposé si les parents le souhaitent.

(R6) Le test peut être fait après biopsie des villosités chorales, par une amniocentèse ou –

dans certains cas - lors d'une fécondation in vitro. Il est très fiable si la mutation chez le premier enfant atteint de syndrome de Pitt-Hopkins est connue.

De nos jours, il est techniquement possible de rechercher dans le sang de la mère, pendant la grossesse, les mutations présentes dans les gènes d'un bébé, car il y a toujours un peu d'ADN du bébé présent dans le sang de la mère (en termes médicaux : dépistage prénatal non invasif de l'ADN fœtal ou « DPNI ».) Ces techniques ne sont pas encore possibles partout. Théoriquement, il serait même possible de tester le gène TCF4 chez une femme qui n'a pas d'histoire familiale de syndrome de Pitt-Hopkins. L'ADN des deux parents serait nécessaire pour cela

En pratique, nous avons vu que les médecins avaient très souvent des difficultés pour interpréter un variant d'un gène quand il n'y a pas de patient connu : ce variant peut-être est une simple variante de la normale, sans conséquence médicale (en termes médicaux : un polymorphisme) ou il peut être à l'origine d'une maladie. En raison de ces incertitudes, le groupe d'experts a conclu qu'un tel test, effectué en dehors d'une famille qui a déjà un enfant atteint d'un syndrome de Pitt-Hopkins, n'est pas utile. **(R7)**

Recommandation

R6 *Il faudrait informer chaque famille qui a un enfant atteint de syndrome de Pitt-Hopkins, confirmé par des études d'ADN, qu'il y a une faible chance qu'un autre enfant soit atteint de syndrome de Pitt-Hopkins aussi et qu'il y a une possibilité de diagnostic prénatal, s'ils le souhaitent.*

R7 *À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé d'offrir au grand public le dépistage prénatal du syndrome de Pitt-Hopkins par des études sur l'ADN pendant la grossesse, car il est difficile d'interpréter les résultats de façon fiable.*

5 GASTROENTÉROLOGIE

Une faiblesse musculaire précoce (hypotonie) chez les nourrissons atteints de syndrome de Pitt-Hopkins peut entraîner des problèmes d'alimentation. En général, l'alimentation du nouveau-né est étroitement surveillée et, si nécessaire, le pédiatre pourra conseiller sur la

manière de traiter ces difficultés pour chaque enfant, comme pour tout nouveau-né ayant des problèmes d'alimentation. En général, ces problèmes s'arrangent d'eux-mêmes à mesure que les enfants grandissent.

Des difficultés d'alimentation à un âge plus avancé, comme un reflux, le refus de manger et le fait de ne manger qu'à un certain moment ou à un certain endroit, ou un certain type d'aliments, peuvent survenir, mais en général, les personnes atteintes du syndrome de Pitt-Hopkins sont décrites comme d'excellents mangeurs.

Les enfants et les adultes atteints de syndrome de Pitt-Hopkins ont souvent des problèmes de digestion. La majorité des enfants sont constipés. Chez l'adulte, ce problème est moins fréquent, mais toujours présent. Environ 40 % des enfants et des adultes ont un reflux gastro-œsophagien, et un tiers d'entre eux font beaucoup de rots. Lors des épisodes d'hyperventilation, les enfants peuvent avaler beaucoup d'air, ce qui fait gonfler l'estomac et cause beaucoup d'inconfort. Près de la moitié des personnes présentes au Congrès mondial en 2008 ont rapporté ce problème. Une enfant en a souffert à tel point qu'elle a subi une gastrostomie pour laisser l'air s'échapper quelques fois par jour, ce qui a réglé ses problèmes, et nous avons une expérience similaire dans d'autres cas également. Lorsque le ballonnement de l'estomac cause ces problèmes chez un enfant ou un adulte, il faut envisager ce traitement. Le traitement du reflux gastro-œsophagien est similaire à celui de la population générale. La première chose à essayer sont les inhibiteurs de la pompe à protons. Les personnes atteintes d'un syndrome de Pitt-Hopkins y répondent bien si le médicament est administré à des doses suffisamment élevées (oméprazole : 0,7-3,5 mg/kg/jour) **(R10)**.

Beaucoup de personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins souffrent de constipation sévère toute leur vie. La maladie de Hirschsprung (lorsque des nerfs sont absents dans certaines parties de l'intestin), qui cause une constipation très grave, n'a été observée que chez un seul enfant atteint d'un syndrome de Pitt-Hopkins : ce pourrait être une simple coïncidence. Une étude sur des souris présentant une délétion de TCF4 similaire à celles de l'homme a montré un ralentissement du transit intestinal. Il n'existe pas malheureusement pas beaucoup de données sur la vitesse à laquelle les aliments circulent dans l'intestin chez l'homme.

Le traitement de la constipation est similaire à celui de la population générale **(R8)**. Il est utile d'habituer les enfants à utiliser régulièrement les toilettes, par exemple en les asseyant sur la cuvette pour une période déterminée après chaque repas, avec une technique de

renforcement positif et un système de récompense. Il est important de tenir un « journal de constipation », d'utiliser l'échelle de Bristol pour noter la consistance des selles et la section C du Questionnaire sur les symptômes gastro-intestinaux chez les enfants, et de consulter un médecin spécialiste au besoin (**R9**).

Les 47 participants au Congrès mondial ne semblent pas avoir fait preuve d'une intolérance alimentaire plus importante que celle à laquelle on pourrait s'attendre dans la population en général. D'autres problèmes intestinaux ont été cités la sténose du pylore et la malformation, mais ils ne sont pas fréquents. Ils peuvent être traités de la même manière que chez les enfants et les adultes sans syndrome de Pitt-Hopkins.

Recommandations

R8 *La constipation, tant chronique qu'occasionnelle, est fréquente chez les personnes atteintes du syndrome de Pitt-Hopkins et doit être surveillée et évaluée. Cela peut se faire en tenant un journal ou en utilisant un questionnaire dédié.*

R9 *Le traitement de la constipation n'est pas différent de celui de celui de la population générale. Certaines stratégies comportementales peuvent aider.*

R10 *Si une personne atteinte du syndrome de Pitt-Hopkins a des problèmes de reflux, le traitement ne sera pas différent de celui proposé dans la population générale. Parfois, des médicaments anti-reflux seront prescrits. Ils devraient être utilisés à leur dose maximale.*

6 | RESPIRATION

Les anomalies du rythme de la respiration sont l'un des principaux critères du syndrome de Pitt-Hopkins. Ces anomalies font très probablement partie d'un trouble général des fonctions végétatives (en terme médical : une dysautonomie), c'est-à-dire les processus normalement réglés automatiquement et inconsciemment par le système nerveux. Il peut y avoir d'autres signes de dysautonomie : des pupilles dilatées qui répondent lentement à la lumière, une instabilité de la température du corps, des problèmes de circulation sanguine au niveau des mains et les pieds, de la constipation, ou le fait d'avoir des difficultés à vider complètement sa vessie.

Les troubles respiratoires peuvent apparaître à un âge variable : sur 256 enfants et adultes atteints d'un syndrome de Pitt-Hopkins, nous avons constaté que 123 (48 %) souffraient d'hyperventilation. Celle-ci commence à l'âge moyen de 6 ans, mais peut apparaître dès 3 mois ou seulement à 37 ans. L'incidence des problèmes respiratoires est de 20 % avant 2 ans, 23 % entre 3 et 5 ans, 22 % entre 6 et 10 ans, 69 % entre 11 et 15 ans. Elles sont présentes chez plus de 90 % des personnes âgées. Rarement, l'hyperventilation présente chez un enfant jeune peut disparaître pendant plusieurs années. Nous n'avons pas vu de relation entre le type de mutation et l'apparition de l'hyperventilation.

Typiquement, l'hyperventilation consiste en une respiration rapide, parfois régulière, parfois irrégulière, suivie d'une apnée, une pause dans la respiration. Cela dure généralement 2 à 5 minutes. Ces épisodes peuvent survenir plusieurs fois par heure ou seulement quelques fois par an. Ils ne surviennent pas pendant le sommeil. Apnée et hyperventilation peuvent aussi se produire indépendamment l'un de l'autre. Les périodes d'hyperventilation peuvent être déclenchées par l'excitation, le stress ou l'anxiété, mais elles peuvent aussi se produire sans que les problèmes qui les provoquent ne soient clairement établis. Une période d'apnée peut être suivie d'une cyanose (décoloration bleue des lèvres et de la peau bleu pâle) et rarement d'une perte de connaissance. La saturation en oxygène (la quantité d'oxygène dans le sang) peut être diminuée pendant une période de respiration anormale. Nous ne connaissons aucun cas d'arrêt cardiaque dû à un épisode d'apnée (R11). Parfois, une épilepsie peut se manifester des mois ou des années avant l'apparition d'anomalies respiratoires, mais l'inverse se produit aussi. Il est rare qu'une crise épileptique suive immédiatement d'un épisode d'hyperventilation. Un élargissement des ongles et du bout des doigts (ce que les médecins appellent un hippocratisme digital) peut s'observer après quelques années d'irrégularités respiratoires. Cette anomalie des doigts était présente chez 9 des 49 personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins dont les mains ont été évaluées lors de la Conférence mondiale syndrome de Pitt-Hopkins de 2018. Chez certains, cette déformation avait été notée avant que l'hyperventilation ne commence, mais il est plus probable que l'hyperventilation soit passée inaperçue auparavant.

Une autre conséquence de la respiration anormale sont des rots excessifs et un ballonnement de l'abdomen. Les périodes d'hyperventilation peuvent causer de l'anxiété chez un enfant ou un adulte atteint de syndrome de Pitt-Hopkins, mais beaucoup ne semblent pas être dérangés par ces manifestations. D'autres arrêtent ce qu'ils font, certains s'assoient pour éviter une chute. Une perte de conscience se produit dans une minorité de cas. On a rarement signalé une respiration irrégulière la nuit et une catathrénie (une apnée à la fin de l'hyperventilation

et un gémissement à l'expiration, tous deux pendant le sommeil). Des parasomnies (comportement inhabituel pendant le sommeil, comme les cauchemars et le somnambulisme) ont été signalées chez 10 des participants à la Conférence mondiale sur le syndrome de Pitt-Hopkins de 2018. Bien que les polysomnographies ne soient pas disponibles pour évaluation, il a été suggéré que les problèmes respiratoires nocturnes pourraient être de nature obstructive (R12).

Deux enfants atteints de syndrome de Pitt-Hopkins avec des périodes d'hyperventilation et un adulte ont été améliorés par un traitement avec de l'acétazolamide. L'acétazolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui est utilisé pour le mal aigu des montagnes, dont les signes ressemblent dans une certaine mesure aux problèmes respiratoires du syndrome de Pitt-Hopkins. L'efficacité dans le cadre du syndrome de Pitt-Hopkins est encore incertaine. Un effet secondaire majeur de l'acétazolamide est la diminution du potassium dans le sang. Cela a obligé d'interrompre le traitement chez plusieurs enfants et adulte. Chez des personnes *sans* syndrome de Pitt-Hopkins, d'autres médicaments tels que le triazolam et le zolpidem ont été utilisés pour les apnées centrales pendant le sommeil. Leur efficacité est incertaine car les problèmes respiratoires du syndrome de Pitt-Hopkins ont une origine différente. Chez un modèle animal d'un autre syndrome (le syndrome de Rett) dans lequel surviennent des problèmes respiratoires comparables, le sarizotan réduit l'incidence des apnées et de l'hyperventilation. Un essai clinique est en cours. En cas de succès, ce médicament pourrait être prometteur pour les problèmes respiratoires du syndrome de Pitt-Hopkins.

Recommandations

R11 *Il faut expliquer aux soignants que les périodes d'hyperventilation, même si elles dérangent l'entourage, ne sont pas dangereuses.*

R12 *Si des troubles respiratoires surviennent la nuit, une polysomnographie doit être envisagée chez les personnes souffrant du 'syndrome de Pitt-Hopkins afin d'exclure des apnées obstructives du sommeil.*

7. ANOMALIES SENSORIELLES

7.1 Vision

Les yeux (cristallin, iris) des enfants atteints de syndrome de Pitt-Hopkins sont généralement normaux. Environ 10 % des enfants peuvent avoir des conduits lacrymaux obstrués qui seront être traités de la manière habituelle.

Les problèmes de vue sont courants : environ 2/3 des enfants atteints du syndrome de Pitt-Hopkins ont besoin de lunettes, souvent avant l'âge de 2 ans. La myopie (50 %), le strabisme (45 %) et le nystagmus (mouvements horizontaux très rapides des yeux - 14 %) sont les problèmes les plus courants. Rarement, les pupilles réagissent lentement à la lumière. Les problèmes de vue sont courants dans le syndrome de Pitt-Hopkins : chaque enfant devrait être vu à un jeune âge et être régulièrement suivi par un ophtalmologue (**R13**).

7.2 Audition

La surdité est rare dans le syndrome de Pitt-Hopkins (10 %). Pour apprendre à parler, une audition normale est indispensable. Il faut donc vérifier l'audition chez tous les enfants atteints de syndrome de Pitt-Hopkins (**R14**). Des tests existent, qui ne demandent pas la collaboration de l'enfant (en termes médicaux : otoémissions et potentiels évoqués auditifs : PEA). Ces tests peuvent être réalisés de manière fiable chez tous les enfants, même ceux qui ne veulent ou ne peuvent pas coopérer.

7.3 Autres sens

Odorat

Il n'y a pas eu d'études sur l'odorat des enfants atteints du syndrome de Pitt-Hopkins.

La douleur

Reconnaître et gérer la douleur est un défi pour les enfants et les adultes atteints de syndrome de Pitt-Hopkins, car la majorité d'entre eux ne peuvent pas dire qu'ils ont mal. Ils peuvent réagir différemment à la douleur. Des parents disent que leur enfant est très gêné et plus sensible à une douleur mineure, comme une petite égratignure ou une coupure, alors qu'ils semblent réagir moins à la douleur dans des situations que d'autres trouveraient beaucoup plus douloureuses, comme après une opération. D'autres réagissent moins à la douleur dans tous les cas. Il est important de se rendre compte si le comportement d'un enfant a changé. Ainsi, une fracture peut passer inaperçue (**R15**). Il se peut que la cause soit une sensation de douleur différente : le gène TCF4 fabrique une protéine qui joue un rôle dans la signalisation de la douleur chez la souris Pitt-Hopkins.

Il existe des questionnaires tels que le FLACC qui ont été élaborés pour reconnaître et évaluer la douleur chez les enfants à besoins spéciaux. Il est conseillé de les utiliser avec les enfants atteints de syndrome de Pitt-Hopkins s'il y a un doute sur le fait que quelqu'un souffre ou non **(R15)**.

Recommandations

R13 *Tout enfant atteint de syndrome de Pitt-Hopkins devrait subir un examen de la vue au moment du diagnostic, puis un contrôle régulier*

R14 *L'audition devrait être testée régulièrement chez toutes les personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins.*

R15 *Les parents et les soignants doivent être conscients que les personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins peuvent réagir différemment à la douleur. En cas de doute, des questionnaires spécifiques peuvent être utilisés pour évaluer la douleur.*

8. NEUROLOGIE

La moitié des personnes atteintes du syndrome de Pitt-Hopkins souffrent d'épilepsie avec différents types de crises dont la gravité varie. Une personne atteinte de syndrome de Pitt-Hopkins peut avoir une première crise dès la première année de vie ou commencer à l'âge adulte. Les crises peuvent facilement être mal diagnostiquées en cas d'apnées (voir glossaire) car les lèvres et la peau peuvent devenir bleues. Les enfants atteints du syndrome de Pitt-Hopkins peuvent présenter une apnée ou une hyperventilation juste avant une crise, mais la respiration anormale ne fait pas partie de la crise elle-même. L'enregistrement de l'électricité dans le cerveau (électroencéphalogrammes ou EEG) est généralement anormal et le tracé de cet EEG peut changer avec le temps. Si l'EEG est normal, il faut faire attention à ne pas confondre une apnée avec une crise d'épilepsie. Le tracé de l'EEG n'est généralement pas spécifique d'un certain type de crise. Comme il est difficile de faire la différence entre une crise d'épilepsie et une apnée, il est suggéré d'effectuer un EEG en cas de doute **(R16)**. Il n'est pas nécessaire de faire un EEG chez toutes les personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins. L'acide valproïque, le levetiracetam, la lamotrigine et la carbamazépine sont les médicaments les plus couramment utilisées pour les crises, mais il n'y a pas suffisamment de données pour dire si l'un est meilleur qu'un autre **(R17)**

D'autres problèmes neurologiques (glossaire) sont plus rares chez les personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins. Sept des 47 personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins qui ont participé à la Conférence mondiale de 2018 ont présenté des tremblements qui ne se sont pas aggravés avec le temps. La démarche instable, en écartant les jambes peut indiquer d'autres problèmes au niveau du cerveau, mais il n'y a pas eu assez d'études sur ce sujet. Le tonus musculaire des personnes atteintes du syndrome de Pitt-Hopkins est très variable : les trois quarts présentent une hypotonie du tronc et 10 % ont un tonus musculaire élevé (hypertonie). Chez un tiers des personnes, le tonus musculaire est augmenté au niveau des bras et des jambes. La différence de tonus musculaire est peut-être due à la perturbation du système nerveux autonome (voir section 6).

On observe des problèmes de sommeil chez un petit nombre de personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins, mais la plupart des parents disent que leur enfant dort extrêmement bien. Certains parents mentionnent que leur enfant ne dort pas la nuit ou qu'il a des terreurs nocturnes. La mélatonine a été utilisée par 10 des 51 participants à la Conférence mondiale de 2018 : dans deux cas, elle avait bien fonctionné, dans six, elle n'avait eu aucun effet et dans les deux autres, le résultat était incertain. Le sommeil n'a pas encore été examiné en détail et des études complémentaires sont nécessaires.

L'examen du cerveau par un scanner à résonance magnétique (IRM) peut montrer de petits changements dans la formation du cerveau chez certains, mais dans la plupart des cas, les IRM ne montrent que des résultats normaux. Presque toujours, le résultat de l'IRM n'a pas beaucoup d'importance pour le traitement d'un enfant atteint de syndrome de Pitt-Hopkins. Une IRM n'est nécessaire que lorsqu'il y a des signes et des symptômes neurologiques, comme des crises d'épilepsie répétées, mais il n'est pas utile de la faire systématiquement chez tous les enfants atteints de syndrome de Pitt-Hopkins. Une IRM n'est pas nécessaire parce que l'enfant a un petit périmètre crânien (microcéphalie) (glossaire) **(R18)**

Recommandations

R16 *Un EEG ne doit être effectué que lorsqu'il y a des crises évidentes ou lorsqu'il y a hésite entre crise épileptique et apnée.*

R17 *Les crises cliniques peuvent être traitées de la même façon que dans la population générale ; il n'y a pas de preuve qu'un médicament particulier soit plus efficaces.*

***R18** Une IRM ne doit être effectuée que si des signes et symptômes neurologiques le justifient. La microcéphalie (petite tête) à elle seule n'est pas une raison suffisante pour qu'un enfant ait une IRM.*

9. ORTHOPÉDIE

Les problèmes musculosquelettiques sont fréquents chez les enfants et les adultes atteints de syndrome de Pitt-Hopkins.

Les mains sont assez petites et minces et les doigts sont souvent effilés. Mais cela ne semble pas poser de problèmes majeurs. Les pouces peuvent être plus raides que d'habitude chez la moitié des enfants et parfois les enfants ne peuvent pas les plier du tout. Habituellement, aucun traitement n'est nécessaire. Rarement, tous les doigts peuvent être enraidis à la naissance ; dans ce cas un traitement de kinésithérapie durant la première année pourrait améliorer la situation.

Les problèmes sont fréquents au niveau des pieds : ceux-ci sont presque toujours fins et plats, et peuvent être tournés vers l'extérieur (pied valgus). Il y a aussi un pes cavus (pied creux).

Les orteils se chevauchent souvent.

Les anomalies mineures des membres ne nécessitent pas de traitement, mais la déformation des pieds et des chevilles nécessite souvent des chaussures orthopédiques, des semelles orthopédiques ou des attelles (orthèses) (**R19**). Dans certains cas, une intervention chirurgicale peut être bénéfique, par exemple pour corriger un pied plat.

18 % des enfants atteints du syndrome de Pitt-Hopkins ont une scoliose (courbure de la colonne vertébrale sur un côté) (**R20**). Elle apparaît souvent à la puberté mais parfois plus jeunes. Il n'y a pas d'étude sur la meilleure façon de prendre en charge une scoliose chez un patient atteint du syndrome de Pitt-Hopkins. Notre expérience commune indique que ce traitement devrait être la même que pour la population générale (**R21**). Il est préférable de suivre régulièrement une personne souffrant d'une scoliose, car c'est la meilleure façon de repérer rapidement si un traitement est nécessaire ou non.

Très rarement, d'autres problèmes orthopédiques surviennent, tels que la cyphose (courbure excessive vers l'avant de la colonne vertébrale dans le haut du dos : dos rond), un enfoncement de la partie centrale du thorax (pectus excavatum) et une diminution de la mobilité d'un genou. Chacun peut être traité comme toute personne ayant ce problème sans syndrome de Pitt-Hopkins.

Recommandations

R19 *Les pieds plats et la position en valgus nécessitent souvent des chaussures, des semelles orthopédiques ou des orthèses spéciales. Une correction chirurgicale peut être nécessaire si la marche reste entravée.*

R20 *Les personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins devraient faire examiner leur colonne vertébrale régulièrement dès leur plus jeune âge.*

R21 *La façon dont les médecins doivent traiter une scoliose chez les personnes atteintes du syndrome de Pitt-Hopkins peut être la même que dans la population générale.*

10 SUIVI MÉDICAL PÉDIATRIQUE

Au cours de la première année de vie, la plupart des enfants atteints du syndrome de Pitt-Hopkins ont un faible tonus musculaire et un retard de développement. Les capacités motrices sont retardées : environ un tiers des enfants de 3 à 5 ans marchent sans aide, et trois quarts des enfants de 6 à 10 ans. La marche est généralement instable, et ils écartent anormalement les jambes pour garder leur équilibre (en termes médicaux : marche ataxique). Certains ne peuvent marcher qu'avec une aide, et d'autres n'apprennent jamais à marcher seuls. Parmi les personnes qui ne peuvent pas marcher seules, certaines parviennent à se déplacer de façon autonome en utilisant un fauteuil roulant. La parole est souvent retardée de façon marquée, et beaucoup restent non verbaux. Jusqu'à 55 % des personnes n'ont pratiquement aucun langage avant l'âge de 10 ans, et seule une minorité (moins de 10 %) utilise des phrases complètes. Sur les 47 personnes présentes lors de la Conférence mondiale de 2018, 39 ont utilisé de 0 à 5 mots, deux de 10 à 20 mots et six faisaient des phrases courtes. Peu d'enfants apprennent à s'habiller seuls ou à aller aux toilettes. Un enfant sur cinq utilise les toilettes pour uriner entre 11 et 15 ans.

A la naissance, la taille et le poids sont habituellement normaux ; moins de 10 % ont une taille insuffisante à la naissance. Après la naissance, la courbe de taille descend sous les lignes normales les plus basses du carnet de santé chez un tiers des enfants, et le périmètre crânien se situe juste sous la ligne la plus basse de la courbe chez la moitié des enfants. Aucune anomalie dentaire majeure n'a été signalée. Les dents poussent et tombent à un

âge normal. Les dents sont souvent écartées les unes des autres. Il est prudent de faire évaluer régulièrement (habituellement une fois tous les six mois) par un dentiste les enfants atteints de syndrome de Pitt-Hopkins, car les enfants ayant une déficience intellectuelle sont plus susceptibles d'avoir des problèmes dentaires (**R22**).

Les rots (28 %), le reflux (38 %) et la constipation (80 %) sont courants chez les enfants. Quand ils mangent, ils peuvent avaler de travers, s'étouffer et ne pas mâcher correctement. Certains refusent la nourriture, ou ont des rituels très stricts pendant les repas. En général, cependant, beaucoup sont décrits comme d'excellents mangeurs. Dans 80 % des cas, les enfants bavent, surtout les plus jeunes, et un tiers grince des dents. Des infections répétées des voies respiratoires (otite moyenne, angine, bronchite). Les infections urinaires (infection des reins et de la vessie) sont fréquentes : elles touchent un tiers des enfants. Rarement ces infections sont facilitées par une faiblesse dans les défenses du corps contre les infections (en termes médicaux : un déficit immunitaire), avec une diminution de plusieurs protéines nécessaires pour combattre les infections (en termes médicaux : faibles taux d'IgA, d'IgM et d'IgG). Sur les 49 personnes touchées lors de la Conférence mondiale de 2018, des tests immunologiques ont été effectués chez sept d'entre elles et des anomalies des taux d'immunoglobulines ont été constatées chez trois d'entre elles. Les vaccins doivent être administrés conformément aux programmes nationaux (**R23**). Il y a encore beaucoup de choses qui ne sont pas expliquées dans les infections du syndrome de Pitt-Hopkins. Il semble raisonnable de faire un bilan immunitaire détaillé chez toutes les personnes ayant des infections répétées.

Les anomalies du cœur, des poumons, des reins, du foie et des intestins sont assez peu fréquentes, et les échographies du cœur et des reins ne sont indiquées qu'en cas de symptômes suggestifs (**R24**). Chez un tiers des garçons, les testicules ne descendent pas dans les bourses. Chez les filles, les grandes lèvres et les petites lèvres peuvent être collées ensemble, et l'utérus peut être petit. La puberté semble apparaître et se dérouler normalement.

Un pédiatre, de préférence un praticien ayant de l'expérience avec le syndrome de Pitt-Hopkins, devrait jouer un rôle central dans la prise en charge des enfants atteints de syndrome de Pitt-Hopkins. Il doit vérifier régulièrement s'il y a des problèmes de santé, dépister les complications, coordonner les soins multidisciplinaires et superviser la prise en charge sociale l'enfant (**R25**).

Recommandations

R22 *Les personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins doivent subir des examens dentaires réguliers.*

R23 *Les vaccins doivent être administrés à chaque enfant atteint de syndrome de Pitt-Hopkins conformément aux directives nationales.*

R24 *Les échographies du cœur et des reins ne doivent être faites que chez les enfants présentant des signes ou des symptômes pouvant indiquer une anomalie du cœur ou des reins.*

R25 *Tout enfant atteint de syndrome de Pitt-Hopkins a besoin d'un suivi régulier, de préférence par un pédiatre connaissant bien le syndrome de Pitt-Hopkins.*

11 SUIVI MÉDICAL DES ADULTES

Environ un cinquième des adultes a une taille légèrement inférieure à la taille espérée compte tenu de celle de ses parents (la taille cible). Il n'y a pas de données sur des problèmes hormonaux, comme un déficit en hormone de croissance ou un mauvais fonctionnement de la glande thyroïde. Certains deviennent obèses, mais la prise de poids excessive n'est pas souvent un problème. Une microcéphalie légère est observée chez un quart des adultes. Les caractéristiques du visage des adultes ne changent pas beaucoup par rapport à celles des enfants.

Les problèmes d'alimentation ne sont pas courants chez les adultes atteints de syndrome de Pitt-Hopkins. Les problèmes liés à boire ou à ingérer des aliments solides persistent dans environ 10 % des cas. La constipation est très courante et survient chez les trois quarts des adultes (voir la section 5). Le reflux gastro-œsophagien est présent dans un tiers des cas et répond généralement bien aux médicaments anti-reflux.

La moitié des adultes ont les pieds plats (pes planus) et l'avant des pieds tournés vers l'extérieur (pes valgus). Il faut s'en préoccuper : des chaussures ou des semelles orthopédiques, des attelles, de la kinésithérapie ou d'autres traitements spécifiques peuvent

être nécessaires (**R26**). Lorsqu'un adulte atteint de syndrome de Pitt-Hopkins a marche peu ou pas du tout, la kinésithérapie est nécessaire pour empêcher que les articulations ne s'enraidissent de façon permanente (contractures). D'autres problèmes, généralement moins importants, peuvent être des orteils qui se chevauchent, la scoliose et l'enraidissement des pouces.

Bien que les infections répétées ne soient pas courantes, les infections urinaires peuvent passer inaperçues ou se manifester seulement par des changements de comportement inexplicables (**R27**).

Les adultes atteints de syndrome de Pitt-Hopkins ont des dents très espacées. Beaucoup grincent des dents et on voit souvent qu'ils bavent. Une mâchoire saillante (prognathisme) peut se développer. Elle peut être à l'origine de problèmes de mastication. Les conseils d'un orthophoniste spécialisé dans les troubles de la mastication peuvent être utiles (**R28**). S'il y a des changements de comportement inexplicables, les un examen des dents est indispensables car elles peuvent être à l'origine de douleurs (caries, abcès...).

Environ un tiers des personnes avec un syndrome de Pitt-Hopkins ont des anomalies des organes génitaux : chez les garçons, testicules non descendus (cryptorchidie), petit pénis, et chez les filles, des lèvres inhabituelles. Chez un homme adulte, il faut absolument vérifier que les testicules sont bien descendus, car cela peut avoir été manqué quand ils étaient plus jeunes. Si elle est présente, le traitement chirurgical se fait comme dans la population générale (**R29**).

On n'a pas de données précises sur la durée de vie des personnes atteintes du syndrome de Pitt-Hopkins, car seules quelques personnes âgées ont été diagnostiquées et la plupart des adultes connus sont encore jeunes. On pense qu'ils auront une durée de vie comparable à la population générale. On connaît trois adultes qui ont développé un cancer : deux lymphomes de Hodgkin et un médulloblastome, et un enfant avec un rhabdomyosarcome. Il n'est pas certain qu'il y ait un lien entre ces tumeurs et le syndrome, car cela peut très bien s'expliquer par une coïncidence. Il n'existe aucune donnée sur les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose ou la maladie d'Alzheimer chez les adultes atteints du syndrome de Pitt-Hopkins.

Recommandations

R26 *Les chaussures spéciales ou les attelles de cheville devraient être envisagées pour améliorer la stabilité et la mobilité des personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins.*

R27 Lorsqu'il y a un changement de comportement chez une personne atteinte du syndrome de Pitt-Hopkins, il peut être causé par une douleur. Il faut procéder à un examen médical minutieux pour déceler la constipation, les infections et les problèmes dentaires.

R28 Les problèmes tels que le bavage et les difficultés de mastication peuvent être pris en charge avec les conseils d'un orthophoniste spécialisé dans ces problèmes

R29 Chaque homme atteint de syndrome de Pitt-Hopkins doit être contrôlé pour voir si les deux testicules sont descendus dans le scrotum. Le traitement devrait être le même que dans la population générale.

12 | PLANIFICATION DES SOINS

12.1 | Soins médicaux

Il est important que chaque personne atteinte de syndrome de Pitt-Hopkins soit pris en charge toute sa vie par une équipe de professionnels médicaux représentant plusieurs spécialités différentes. Cette approche holistique des soins de santé permet d'éviter les problèmes et, ce faisant, d'améliorer leur qualité de vie (**R30**).

Un suivi régulier par un pédiatre, un neurologue, un psychologue ou un pédopsychiatre s'inscrivant dans les thérapies cognitives et comportementales et un orthophoniste formé à la Communication Alternative et Augmentée/Améliorée, sont très bénéfique. Une évaluation régulière du développement est nécessaire pour s'assurer que chaque enfant et adulte reçoit les services médicaux dont il a besoin. Ils devraient être vus à intervalle régulier par un médecin qui coordonne leurs soins, ou par un généticien qui connaît la plupart des informations médicales à jour sur le syndrome de Pitt-Hopkins. Les brochures d'information conçues pour donner des conseils sur les questions propres au syndrome (déficiences intellectuelles et physiques) et les groupes de soutien familial sont utiles.

Plusieurs facteurs ont été identifiés qui pourraient influencer le pronostic d'une personne atteinte du syndrome de Pitt-Hopkins. Ces facteurs comprennent : l'âge au moment du diagnostic, le degré de déficience intellectuelle, la présence de crises épileptiques, la capacité de communication verbale et non verbale et l'accès à des soins médicaux et sociaux multidisciplinaires.

12.2 | Transition

La transition des soins est un aspect important de la prise en charge des adolescents et des jeunes adultes, en raison des changements rapides qui interviennent dans leur croissance physique, leur sexualité, leur environnement et le développement de leur indépendance en fonction de leurs compétences. La transition devrait être un changement voulu et planifié, et la participation des parents est un élément essentiel de ce processus. Les personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins elles-mêmes devraient également participer, dans la mesure du possible, selon leurs capacités.

Aucune donnée spécifique n'est disponible pour la transition des personnes atteintes du syndrome de Pitt-Hopkins. Cependant, des principes généraux s'appliquent, en prenant comme point de départ les besoins de l'individu atteint de syndrome de Pitt-Hopkins, et en se basant sur les soins de santé standards proposés aux adultes ayant une déficience intellectuelle. Il est essentiel de déterminer rapidement les besoins en soins de santé de la personne adulte et d'assurer une communication et une coordination minutieuses entre les pédiatres et les médecins d'adultes (**R31**).

12.3 | Sexualité et reproduction

Les organes reproducteurs externes et internes des personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins sont peu développés : petit pénis et testicules non descendus chez les hommes, lèvres collées et, rarement, absence de vagin, d'utérus et d'ovaires chez les femmes. Aucune donnée n'est disponible sur la fertilité des hommes et des femmes. L'éducation sexuelle devrait être dispensée en fonction du niveau de fonctionnement émotionnel et cognitif. Des recommandations destinées à la population générale concernant les options contraceptives doivent être suivies, et si possible adaptées aux personnes présentant une déficience intellectuelle (**R32**). L'utilisation d'une méthode contraceptive qui supprime les règles doit être envisagée pour les femmes qui éprouvent des difficultés à gérer les problèmes menstruels. Le dépistage du cancer du col de l'utérus, du cancer du sein et du cancer de la prostate doit être effectué conformément aux normes nationales.

Recommandations

R30 *Les personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins et leur famille ont besoin de soins à vie, de préférence fournis par une équipe de soins de santé multidisciplinaire.*

R31 *Les préparatifs de la transition des soins enfants-adultes doivent commencer tôt, dès la puberté. La transition devrait comprendre la transmission précoce et prudente de tous les*

renseignements disponibles sur l'enfant atteint de syndrome de Pitt-Hopkins, c'est-à-dire les renseignements médicaux et les renseignements sur le comportement.

***R32** Des informations sur la sexualité et la contraception devraient être offertes à tout adulte atteint de syndrome de Pitt-Hopkins. Si elles existent, les normes spéciales pour les personnes ayant une déficience intellectuelle devraient être utilisées. Si elle n'est pas disponible, l'information pour la population générale peut être utilisée.*

13 | COGNITION ET COMPORTEMENT

13.1 | Cognition

Le gène TCF4 est nécessaire au développement du système nerveux et joue un rôle important dans la cognition (apprentissage) et le comportement. Les enfants et les adultes atteints de syndrome de Pitt-Hopkins ont souvent des problèmes à filtrer les stimuli provenant de l'extérieur et de l'intérieur de leur corps. Si les parents et les accompagnants parviennent à rendre l'environnement plus calme (" filtrage "), les enfants et les adultes obtiendront plus facilement les informations vraiment pertinentes, ne seront plus surchargés d'informations et auront souvent moins de problèmes de comportement.

Il est difficile d'identifier des outils d'évaluation appropriés pour le syndrome de Pitt-Hopkins. Toutes les personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins présentent une déficience intellectuelle modérée à grave. Chez la plupart des personnes atteintes d'un syndrome de Pitt-Hopkins, l'âge du développement varie entre 9 à 36 mois (moyenne de 14 à 16 mois). Quelques personnes atteintes du syndrome ont un retard intellectuel léger : ces personnes ont des mutations inhabituelles du gène TCF4, et n'ont pas les lignes physiques typiques du syndrome de Pitt-Hopkins.

Les personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins ont des difficultés d'apprentissage sur le plan moteur, pour ramper, puis s'asseoir et marcher. Ils ont souvent des mouvements répétés comme battre des mains et « battre des ailes » avec leurs coudes ; ils ont des mouvements répétés de la main vers la bouche, ils secouent la tête, se frappent la tête, se balancent, se frottent les mains, croisent les doigts et ou se frottent les orteils. Les étapes d'acquisition de l'autonomie sont fortement retardées, comme pour l'alimentation ou les soins corporels (voir la section 10). Très peu d'entre eux apprennent à s'habiller ou à utiliser les toilettes par eux-mêmes. On a vu que beaucoup d'entre eux peuvent aider à s'habiller, par exemple en

dézipant leur manteau. Les compétences peuvent continuer à se développer en vieillissant. Chez les personnes âgées, il ne semble pas y avoir de régression de ces acquis. Lorsqu'une personne est diagnostiquée comme syndrome de Pitt-Hopkins, elle devrait bénéficier d'une évaluation du niveau de développement afin de mieux l'orienter vers les services et les solutions éducatives dont elle a besoin pour favoriser son développement (voir aussi la section 10) (R33).

13.2 | Langue et communication

Les enfants et les adultes atteints de syndrome de Pitt-Hopkins ont généralement des problèmes de mémorisation des mots et de développement du langage. La plupart n'apprennent pas à parler. Un peu plus de la moitié d'entre eux ne diront qu'un seul mot avant l'âge de 10 ans, mais beaucoup n'auront pas du tout accès à la parole pendant leur vie (R34). Toutes les personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins devraient être évaluées pour déterminer les meilleures options de communication (R35). L'orthophonie, y compris l'accès aux méthodes de communication augmentée et alternative (CAA), devrait être envisagée. La Communication Alternative et Augmentée ou Améliorée recouvre tous les moyens humains et outils permettant à une personne ayant des difficultés dans la communication de communiquer, (autrement dit de comprendre son environnement et d'être comprise par son entourage) en remplaçant le langage oral s'il est absent (alternative) ou en améliorant une communication insuffisante (augmentée), par un système de langage robuste, complet qui permettra d'exprimer toute sorte de messages (commenter, demander, exprimer ses émotions, son opinion, faire des blagues, raconter...

. Les programmes psycho-éducatifs axés sur le développement des habilités sociales et l'autonomie visant à modifier les comportements comme l'automutilation et l'anxiété sont d'autres domaines à prendre en considération (R36). La psychomotricité et l'ergothérapie sont recommandées pour le développement de la coordination motrice, dans le but de permettre à l'enfant d'exécuter un mouvement prévu, comme par exemple prendre un jouet. Lorsqu'on évalue les capacités de communication et de langage d'un enfant, il faut tenir compte de tous les aspects, y compris les capacités motrices.

13.3 | Comportement

La plupart des enfants atteints du syndrome de Pitt-Hopkins sont décrits comme étant amicaux et affichent des comportements aimables, mais beaucoup d'entre eux tirent les cheveux, font des crises de colère, ont de grands mouvements des bras et des jambes et

frappent, lancent des objets ou leur donnent des coups de pied. La moitié est décrite comme ayant une apparence souriante. On constate des comportements autodestructeurs comme se pincer, se presser et se frapper, ainsi que des problèmes de communication avec les autres. On observe également de l'anxiété ou de l'angoisse, les actions répétitives et les troubles du spectre autistique (TSA). Les difficultés de filtrage et de traitement des entrées sensorielles, comme les lumières vives, augmentent le risque de sous- ou de sur-stimulation et peuvent entraîner des comportements inappropriés, par exemple des mouvements répétés de tête. Cependant, il est prouvé que l'humeur de certains enfants est améliorée par la musique lorsqu'ils l'apprécient. Les enfants et les adultes atteints du syndrome de Pitt-Hopkins ont besoin d'une évaluation de leur sensibilité aux stimulations sensorielles, pour les aider à déterminer ce qu'il faut éviter ou introduire pour prévenir sous-stimulation et/ou surstimulation (R37).

13.4 | Anxiété et agitation

Plus d'un tiers des personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins ont des comportements anxieux, agités et/ou agressifs. Cela peut être dû à la frustration de ne pas pouvoir communiquer (R38). Une douleur non reconnue ou d'autres problèmes sensoriels ou corporels peuvent être à l'origine de ces comportements. L'agressivité et les cris sont souvent associés à des changements dans la routine. Le début de la puberté peut augmenter ces comportements.

13,5 | Comportements répétitifs/stéréotypies

La plupart des personnes avec un syndrome de Pitt-Hopkins présentent des mouvements répétés (stéréotypies), par exemple des battements des mains ou des bras, des mouvements de torsion du corps, des mains ou des doigts. Cela se voit dans la façon dont ils tiennent des objets comme des jouets, par exemple en les tournant dans les mains ou en étant fascinés par certains objets. Ces comportements répétés peuvent devenir plus intenses lorsqu'ils sont anxieux ou lorsqu'ils ne peuvent pas échapper à un environnement qui les gêne, comme une pièce où la musique est forte.

13,6 | Troubles du spectre autistique

Il est fréquent que les enfants atteints de syndrome de Pitt-Hopkins aient un manque ou une diminution de leurs aptitudes d'interaction sociale et de communication, ainsi que des comportements répétitifs, comme les claquements de mains et les battements de mains, les

coups de tête, les balancements du corps ou les mouvements des doigts. Ils sont également susceptibles d'avoir des capacités d'adaptation moindres. Souvent, le manque de compétences ne peut pas être expliqué par le degré de leur déficience intellectuelle. Par conséquent, une observation attentive du comportement, y compris des évaluations spécifiques de l'autisme, sont justifiées. Diagnostiquer un TSA dans le cadre d'un syndrome de Pitt-Hopkins se révélera utile pour adapter la prise en charge, par exemple en prévenant la surstimulation et/ou la sous-stimulation (**R39**).

13,7 | Traitements médicamenteux

Les comportements problématiques persistants comme l'automutilation peuvent être très pénibles et doivent donc être traités. Il faut d'abord déterminer si certains des causes physiques, mentales ou environnementales peuvent être à l'origine du comportement problématique. Cela doit se faire par un examen attentif des circonstances où ces comportements se manifestent et les solutions doivent être recherchées par des changements dans l'environnement, comme un éclairage plus doux et une thérapie comportementale. Si ces solutions ne sont pas suffisantes, il faut envisager de recourir à des médicaments. Il n'y a pas beaucoup de preuves scientifiques que les médicaments psychotropes sont efficaces chez les enfants atteints de syndrome de Pitt-Hopkins, et il n'y a pas eu d'études contrôlées. Pourtant, dans un sondage sur la médication effectué pendant la Conférence mondiale sur le syndrome de Pitt-Hopkins, 28 familles ont fait part de leur expérience sur les différents types de médicaments et leurs effets et effets secondaires. La mélatonine et/ou la gabapentine ont été utilisées pour les troubles du sommeil, le méthylphénidate et la clonidine pour l'irritabilité, l'agitation et l'hyperactivité, et le lorazépam a été utilisé pour l'agitation. Des agents antipsychotiques, le pipampheron et la prométhazine, ont été utilisés pour aider les personnes ayant un comportement difficile. L'utilisation de ces antipsychotiques doivent être surveillée de près : les preuves de leur efficacité sont limitées et leur utilisation à long terme peut entraîner des effets nocifs importants tels que la prise de poids, l'hypertension artérielle et le diabète. Dans l'ensemble, les parents se sont dit satisfaits des médicaments prescrits et ont noté peu d'effets secondaires importants, mais aucun médicament n'a été jugé extraordinairement efficace. En général, les prescriptions doivent commencer à de faibles doses. La dose quotidienne est augmentée progressivement, pour obtenir la meilleure efficacité. Il faut un suivi médical général avant de commencer et pendant l'administration des médicaments, et discuter régulièrement s'il serait utile d'arrêter ces médicaments (pour

certain, l'arrêt se fait progressivement). Il faut bien discuter avec les soignants sur les effets de ces médicaments (R40).

Recommandations

R33 *Toute personne atteinte de syndrome de Pitt-Hopkins devrait être évaluée en fonction de son niveau intellectuel, de développement socio-affectif et de communication dans le respect des meilleures pratiques reconnues.*

R34 *La plupart des personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins ne peuvent pas parler. Tous les efforts devraient être faits pour explorer d'autres méthodes de communication, comprises dans les techniques de communication alternative et améliorée*

R35 *Un support supplémentaire au développement et à l'éducation, tels que des outils performants et adaptés, en fonction d'une évaluation dynamique devrait être fourni pour maximiser le potentiel cognitif et éducatif, en tenant compte de la capacité de communication des enfants et des adultes.*

R36 *Les stratégies d'éducation spécialisée (programmes psycho-éducatif) devraient être axées sur l'apprentissage de compétences permettant d'améliorer les aptitudes à la vie quotidienne et de modifier les comportements anxieux et/ou d'automutilation.*

R37 *L'évaluation du profil de traitement sensoriel chez les enfants et les adultes atteints de syndrome de Pitt-Hopkins aide à la prise en charge, en particulier pour prévenir la sous- et/ou la sur-stimulation.*

R38 *Les premiers signes d'anxiété, d'agitation ou d'agressivité peuvent être difficiles à reconnaître chez une personne atteinte du syndrome de Pitt-Hopkins, car elle peut avoir des difficultés de communication. Selon les principes de l'analyse fonctionnelle, des évaluations et des observations détaillées, , en face à face dans l'environnement de l'individu sont nécessaires.*

R39 *Un diagnostic distinct de TSA, en plus du syndrome de Pitt-Hopkins, devrait être envisagé chez toute personne atteinte du syndrome. Si un tel diagnostic est posé, des*

interventions spécifiques aux TSA, conformes aux recommandations de bonnes pratiques de la HAS, seront utiles.

R40 *Aucun médicament spécifique n'est connu pour être généralement efficace dans les comportements problématiques des enfants ou des adultes atteints d'syndrome de Pitt-Hopkins, et les pratiques de prescription comme dans la population générale devraient être suivies.*

14 CONCLUSION

Les recommandations actuelles visent à améliorer l'évaluation des signes et des symptômes chez toute personne atteinte de syndrome de Pitt-Hopkins, afin de mieux servir les soignants et les familles qui s'occupent de l'enfant ou de l'adulte atteint par le syndrome.

Les moyens de diagnostic (évaluation médicale) ont été conçus de manière à ce qu'un avis puisse être porté dans tous les cas, donc même lorsque l'accès aux technologies médicales de pointe n'est pas assuré. Nous pensons que recommandations sont bénéfiques pour les patients et qu'elles permettent d'éviter des mesures inutiles.

Nous sommes conscients que les particularités nationales telles que l'encadrement médical et légal et l'organisation des structures médicosociales propre à chaque pays peuvent conduire à des adaptations des recommandations.

Il est prévu de revoir à intervalle régulier ces recommandations de consensus, afin de les faire évoluer et de les améliorer, avec l'aide des différentes Associations intéressées par le syndrome de Pitt-Hopkins

Remerciements

Les auteurs sont très reconnaissants envers toutes les personnes atteintes de syndrome de Pitt-Hopkins, leurs parents et les autres soignants qui ont participé à la Conférence mondiale de 2018 sur la syndrome de Pitt-Hopkins. Les lignes directrices pour les enfants et les adultes atteints du syndrome de Pitt-Hopkins ont été traduites avec une grande aide de Sue Routledge. De nombreux autres parents ont aidé à traduire l'anglais dans différentes langues et nous en sommes très reconnaissants.

Quelques références bibliographiques importantes sur la syndrome de Pitt-Hopkins

- 1. Pitt D, Hopkins I. Un syndrome de retard mental, bouche large et respiration excessive intermittente. Austr Paediatr 1978;14:182-184.*
- 2. Marangi G, Ricciardi S, Orteschi D, et al. The Pitt-Hopkins syndrome : report of 16 new patients and clinical diagnostic criteria. Am J Med Genet 2011;155A:1536-1545, 155.*
- 3. Whalen S, Heron D, Gaillon T, et al. Nouvelle stratégie diagnostique globale dans le syndrome de Pitt-Hopkins : score clinique et délimitation plus poussée du spectre de mutation du TCF4. Hum Mutat 2012;33:64-72.*

4. De Winter CF, Baas M, Bijlsma EK, et al. *Phénotype et histoire naturelle chez 101 personnes atteintes du syndrome de Pitt-Hopkins au moyen d'un système de questionnaire sur Internet. Orphanet J Rare Dis* 2016;11:37.

5. Van Balkom IDC, Vuijk PJ, Franssens M, et al. *Development, cognition, and behaviour in Pitt-Hopkins syndrome. Develop Med Child Neurol* 2012;54:925-931.

Les principales questions auxquelles la recherche sur le syndrome de Pitt-Hopkins devrait pouvoir répondre ont été listées lors de la Conférence mondiale.

- Quelle est l'histoire naturelle du syndrome de Pitt-Hopkins chez les adultes et les personnes âgées ?
- Anomalies respiratoires : quelles sont les conséquences à long terme des anomalies respiratoires, tant sur le plan physique que cognitif ? Quelle est la prévalence de l'apnée obstructive du sommeil ? Les anomalies respiratoires peuvent-elles être diminuées si nécessaire ?
- Crises d'épilepsie : les crises d'épilepsie sont-elles la conséquence d'anomalies respiratoires ?
- Autres symptômes causés par la dysrégulation du système nerveux autonome : quelle est le mécanisme pathogénique exact ? Cette connaissance permettrait-elle de modifier certaines manifestations (en particulier le bavage et la constipation) ?
- Système immunitaire : quelles sont les conséquences des mutations du gène TCF4 causant le syndrome de Pitt-Hopkins sur le fonctionnement immunologique, y compris les réactions à la vaccination ?
- Développement moteur : quelle est la pathogenèse des anomalies de position du pied ? La kinésithérapie, les médicaments ou les procédures chirurgicales peuvent-ils influencer efficacement ces anomalies ?
- Communication : quelles sont les capacités de communication ? Y a-t-il des biomarqueurs qui prédisent ces capacités ? Quelle est la meilleure approche pour augmenter les capacités de communication ?
- Comportement : quelles sont les caractéristiques spécifiques de l'autisme ou des troubles du spectre autistique chez les personnes atteintes du syndrome de Pitt-Hopkins ? De quelle manière des facteurs tels que les dysrégulations autonomes, la nourriture ou d'autres facteurs environnementaux influencent-ils le comportement ?

- Est-il possible de traiter efficacement les difficultés de comportement par la psychothérapie comportementale et cognitive, les ajustements contextuels et/ou les médicaments si nécessaire ?
- Quelles sont les corrélations entre le génotype et le phénotype
- Caractéristiques moléculaires : peut-on développer une étude fonctionnelle qui indique avec suffisamment de certitude si un variant de TCF4 est bien à l'origine d'un phénotype Pitt-Hopkins ? Peut-on stabiliser l'ARN messager dérivé de l'allèle normal de TCF4 in vitro pour fabriquer la protéine normale ? Pourrait-on l'utiliser dans un modèle animal pour évaluer si cette protéine peut corriger l'effet de la mutation de TCF4 ?

