Particularités cliniques du syndrome de Rett

Zeineb Abbes, Asma Bouden, Soumaya Halayem, Sami Othman, Mohamed Béchir Halayem

*Service de Pédiopsychiatrie. Hôpital Razi, Manouba
Université Tunis El Manar*

Z. Abbes, A. Bouden, S. Halayem, S. Othman, M. B. Halayem

Z. Abbes, A. Bouden, S. Halayem, S. Othman, M. B. Halayem

Particularités cliniques du syndrome de Rett

Clinical characteristics of Rett Syndrome

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°10) : 733 - 737

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°10) : 733 - 737

R É S U M É

Prérequis : Le syndrome de Rett est un trouble neurodéveloppemental, entrant dans le cadre des troubles envahissants du développement. Il touche essentiellement les filles.

But : Faire une mise au point sur les particularités cliniques et diagnostiques du syndrome de Rett.

Méthodes : Nous avons consulté la base de données Pubmed en combinant les mots clés suivants : syndrome de Rett, régression, mutation, stéréotypies.

Résultats : Ce syndrome est caractérisé par une décélération globale du développement psychomoteur, puis une perte des acquisitions cognitives et motrices, survenant après une période de développement normal. Le tableau clinique est dominé par des stéréotypies manuelles très évocatrices. Sa prévalence serait d'environ 1/15000 naissances. Ce syndrome est en rapport avec une mutation du gène MeCP2 (methyl-CpG-binding protein 2) situé sur le bras long du chromosome X, dans la région Xq28. Il n'y a pas de traitement à visée étiologique. Il est néanmoins important de proposer un traitement symptomatique, ainsi qu'une prise en charge éducative adaptée.

S U M M A R Y

Background: Rett Syndrome is a neurodevelopmental disorder, one of the least commonly occurring autism spectrum disorders (ASD), affecting mainly females.

Aim: To describe features and molecular specificities of Rett syndrome.

Methods: To identify articles for this review, a Pubmed search was conducted using the following keywords: Rett syndrome, regression, mutation, stereotypes.

Results: This syndrome is characterized by cognitive impairment, communication dysfunction, stereotypic movement disorder, and growth failure. It is generally caused by mutations in the MECP2 gene. Rett Syndrome has a prevalence ranging from 10-20 000 females. Specific treatment is not available, but patients need a careful planning for long-term care, with multidisciplinary approaches.

Mots-clés

Syndrome de Rett, régression, mutation, stéréotypies

Key-words

Rett syndrome; regression; mutation; stereotypes

Le syndrome de Rett est un trouble neurodéveloppemental, entrant dans le cadre des troubles envahissants du développement, caractérisé par une décélération globale du développement psychomoteur, puis d'une perte des acquisitions cognitives et motrices, survenant après une période de développement normal. Il a été décrit, pour la première fois en 1966, par le Pr. *Andréas Rett*, pédiatre à l'université de Vienne. Ce dernier a identifié un syndrome chez 22 filles, marqué par une détérioration massive du développement après une période d'évolution qui semblait normale d'au moins six mois. Il le nomme « *cerebroatrophic hyperammonemia* » (1). En 1983, *Bengt Hagberg* donne le nom de syndrome de Rett à cette pathologie, en la décrivant chez 35 fillettes (2). Sa prévalence est d'environ 1 cas sur 10 000 à 15000 naissances (3). Ce syndrome toucherait essentiellement les filles, cependant certaines formes cliniques masculines ont été rapportées (4).

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

Dans sa forme classique, le syndrome de Rett est un trouble développemental progressif caractérisé par une stagnation cognitive et fonctionnelle, suivie d'une détérioration. Il présente une évolution typique, sans éléments prénatal ou périnatal particulier. Les premiers signes les plus caractéristiques sont des stéréotypies motrices manuelles : à type d'ouverture/ fermeture alternative des doigts ; mouvements mains – bouches ; battements répétitifs des mains de type « tapotement » ; mouvements de lavage des mains. Les différents signes cliniques, permettant de suspecter le diagnostic, s'inscrivent dans un profil évolutif particulier caractéristique de l'affection. Ainsi, *Hagberg et Witt-Engerstrom* ont rapporté un tableau clinique en quatre stades, le passage d'un stade à l'autre se fait de façon progressive. Ces quatre périodes se succèdent après une « phase silencieuse » où le développement est normal (2, 5).

Le premier stade est caractérisé par une stagnation d'apparition précoce. Il débute entre 6 et 18 mois. On observe un arrêt ou stagnation du développement psychomoteur, une hypotonie, un ralentissement de la croissance céphalique. Une diminution de l'intérêt pour les jeux est notée. Ce stade peut durer plusieurs mois.

Le deuxième stade est caractérisé par une régression rapide. Il débute entre 1 et 4 ans. On observe: une régression des capacités de communication avec des manifestations autistiques (manque d'intérêt soutenu pour les personnes ou les objets, un contact interpersonnel limité) ; une perte de l'usage des mains, du babillage et du langage. Parallèlement, apparaissent les stéréotypies manuelles (décrites ci-dessus). Dans 15% des cas, l'enfant peut présenter des convulsions. La durée de ce stade varie de quelques semaines à quelques mois.

Le troisième stade est celui de la stabilisation apparente (qualifiée par ces auteurs de phase de « réveil »). Il peut débiter entre 2 et 10 ans. On note une récupération du contact visuel et une régression des manifestations autistiques ; mais la persistance des stéréotypies manuelles caractéristiques avec une apraxie manuelle prédominante. Par ailleurs, une régression

motrice lente avec une spasticité lors de la marche ; ainsi que des anomalies ataxiques/ apraxiques de la démarche, sont observées. Ce stade dure de quelques mois à quelques années.

Le quatrième stade correspond à l'évolution tardive du syndrome. Il commence après 10 ans. Il est caractérisé par une détérioration de la motricité avec perte de la marche ; l'existence d'un syndrome pyramidal et extrapyramidal marqué. A l'examen, on retrouve une scoliose, une atrophie musculaire, ainsi que des troubles trophiques. On note, par ailleurs, une amélioration du contact visuel, mais une absence de langage chez ces patientes. A ce stade, l'épilepsie est moins sévère. Ce stade peut durer plusieurs années.

D'autres signes cliniques peuvent être retrouvés, et représentent une aide au diagnostic. Ces critères dits « accessoires » comprennent : un dysfonctionnement respiratoire avec des épisodes d'apnée pendant la veille, d'hyperventilation intermittente, des épisodes de blocage de la respiration, d'expulsion forcée d'air ou de salive, une épilepsie, une spasticité souvent associée à une atrophie musculaire et à une dystonie, des troubles vasomoteurs, un retard de croissance; des pieds hypotrophiques; un raccourcissement fréquent du 4^e métacarpien et/ou métatarsien, à rechercher par des radiographies des extrémités (2, 5, 6).

Plusieurs études ont rapporté l'existence de troubles du sommeil chez les enfants présentant un syndrome de Rett. Ces enfants présenteraient, dans 80% des cas, des symptômes du registre des parasomnies, à savoir : des terreurs nocturnes, une somnolence, un bruxisme, des crises de rires ou de cris ; ainsi qu'un nombre de siestes diurnes plus accru comparé aux enfants du même âge (7).

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Les classifications nosographiques le DSMIV et la CIM 10 présentent le syndrome de Rett comme une sous catégorie des troubles envahissants du développement (8,9). Les critères diagnostiques de ces deux classifications coïncident avec ceux proposés par le *Rett Syndrom Diagnostic Work Group* (10). Cependant, ce dernier situe la limite de développement « normal » à l'âge de 18 mois, contrairement aux deux précédentes classifications qui le définissent à 5 mois (âge trop restrictif).

Ces différentes nosographies définissent un certain nombre de critères obligatoires nécessaires au diagnostic (Tableau 1).

Le *Rett Syndrom Diagnostic Work Group* a défini un certain nombre de critères d'exclusion à savoir (10) :

- Un retard de croissance intra-utérin
- Une viscéromégalie ou autre signe d'une maladie de surcharge
- L'existence d'une rétinopathie, d'une atrophie optique, d'une cataracte
- Une microcéphalie congénitale
- Des lésions cérébrales d'origine périnatale ou postnatale
- L'existence de troubles métaboliques ou de maladie neurologique progressive
- L'existence d'une affection neurologique acquise secondaire à une infection ou à un traumatisme

Tableau 1 : Critères diagnostiques d'un syndrome de Rett typique

Critères nécessaires
- Période prénatale et néo-natale apparemment normale
- Développement psychomoteur apparemment normal pendant les 6 premiers mois et parfois jusqu'à 18 mois
- Diminution de la croissance du périmètre crânien entre 5 mois et 4 ans
- Perte de la faculté de se servir de ses mains de manière intentionnelle entre 6 et 30 mois
- Troubles de la communication et tendance au retrait
- Développement de troubles graves du langage, tant pour l'expression que pour la compréhension
- Mouvements stéréotypés des mains : se tordre les mains, taper dans les mains, mouvement de lavage des mains, se taper sur la bouche
- Apparition d'une apraxie de la marche et de tronc entre 1 et 4 ans
Critères additionnels
- Dysfonctionnement de la respiration comme des périodes d'apnée en éveil, hyperventilation intermittente, force l'expulsion de l'air ou de la salive
- Anomalies à l'EEG, comme un faible seuil d'éveil ou des chutes intermittentes du rythme (3-5Hz), périodes épileptiformes
- Crises d'épilepsie
- Spasticité accompagnée de dystrophie musculaire et de dystonie
- Troubles du système vasomoteur périphérique
- Scoliose
- Retard de la croissance
- Petits pieds hypertrophiés

Les différentes formes cliniques :

A côté de la forme typique qui correspond à l'expression clinique la plus habituelle du syndrome de Rett, on connaît au moins 3 variantes cliniques (6, 11,12).

La forme fruste : c'est la forme atypique la plus fréquente. Elle se caractérise par une régression plus tardive, après l'âge de 4 ans, avec possibilité de préservation du langage. Dans cette forme, le tonus musculaire est moins atteint, l'enfant conserve plus longtemps une meilleure habileté motrice. Les interactions sociales se détériorent moins vite.

La forme congénitale : c'est la forme la plus grave. Elle se présente comme une encéphalopathie précoce, sans phase de développement normal et une épilepsie sévère.

Enfin, il faut signaler l'existence de la même anomalie génétique dans le cadre d'encéphalopathies d'expression variable chez le garçon. Le tableau clinique est plus sévère et moins homogène (4).

Ces formes atypiques répondent aussi à des critères définis. Pour répondre à la définition du syndrome de Rett atypique, il faut au moins trois des six critères principaux et cinq des onze critères accessoires (tableau 2).

Tableau 2 : Critères diagnostiques du syndrome de Rett atypique

Au moins 3 des 6 critères principaux
A1 Perte de l'utilisation des mains
A2 Réduction ou perte du babillage
A3 Stéréotypies manuelles
A4 Réduction ou perte des capacités de communication
A5 Décélération de la croissance du périmètre crânien à partir de l'âge de 1 an
A6 Profil évolutif évocateur de RS : phase de régression suivie d'une récupération relative de capacités d'interaction contrastant avec une régression neuromotrice lente
Et au moins 5 des 11 critères accessoires
B1 Irrégularités respiratoires
B2 Déglutition excessive d'air / Eructations
B3 Bruxisme ou grincement des dents
B4 Locomotion déficiente ou anormale
B5 Scoliose / cyphose progressive
B6 Amyotrophie prédominant aux membres inférieurs
B7 Troubles vasomoteurs et trophiques des extrémités
B8 Troubles du sommeil, avec réveils nocturnes
B9 Episodes paroxystiques de cris ou éclats de rire
B10 Insensibilité ou indifférence à la douleur
B11 Contact oculaire intense / regard perçant

Diagnostic moléculaire :

Le syndrome de Rett est une maladie dominante liée à l'X. Les avancées dans la compréhension de la pathogénie du syndrome de Rett ont débuté par la découverte, en 1999, d'une liaison génétique avec un locus en Xq28, permettant secondairement l'implication de la mutation du gène codant pour la binding protéine méthyl-CpG-2 (*Methyl CpG binding Protein 2*), comme principal responsable du syndrome de Rett (13).

Le gène *MECP2* est impliqué dans le *silencing* à long terme des gènes dans les cellules mammifères. Il code pour une protéine de 486 acides aminés, MecP2, ubiquitaire et nucléaire, qui comporte deux domaines fonctionnels : MBD, domaine de liaison à l'ADN méthylé, et TRD, domaine de répression transcriptionnel. Grâce à son domaine de liaison à l'ADN, Mecp2 est capable de reconnaître les cytosines méthylées et de recruter, via son domaine de répression transcriptionnelle, d'autres protéines telles que le complexe co-répresseur Sin3A/histone et les dé-acétylases des histones (HDAC1 et HDAC2), qui vont modifier la structure de l'ADN, et conduire à la conversion de la chromatine dans une forme inactive. Ainsi, la perte de la fonction de la protéine MecP2 pourrait entraîner une surexpression de certains gènes, qui serait dommageable pour le développement du système nerveux central (14-16).

A l'heure actuelle, plus de 500 mutations différentes de MecP2 sont référencées. Il s'agit principalement de mutations sporadiques (17, 18). On estime, que plus de 80% des syndromes de Rett typiques, possèdent une mutation dans

MecP2. Tandis que, cette prévalence est moins importante dans les formes atypiques, elle serait de l'ordre de 30% (19).

Actuellement, les recherches tendent à établir une corrélation phénotype – génotype (19). La variabilité, dans l'expression clinique de ce syndrome, serait probablement liée au type et à la localisation des mutations du gène *MECP2* (19). Selon certaines études, les troubles du sommeil seraient en rapport avec une plus grande délétion au niveau de l'extrémité C-terminale (7). De même, certaines mutations seraient moins pourvoyeuses de comitialité (p.R294X, p.R255X) (20).

Données neuropathologiques et physiopathologiques :

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

Ces constatations ont été faites, sur la base des données recueillies par les techniques d'imageries fonctionnelles, notamment par SPECT (single photon emission computed tomography). Les patientes porteuses d'un syndrome de Rett, explorées vers l'âge de 2-3 ans, présentent un pattern de perfusion, comparable à celui observé chez les nourrissons âgés de 2-3 mois, consistant en une hypoperfusion dans les lobes frontaux et le tronc cérébral.

Par ailleurs, une réduction de la pigmentation du locus niger, évocatrice d'anomalies de la voie dopaminergique, ainsi qu'une diminution du nombre des cellules appartenant au système cholinergique, ont été remarquées.

Mais, les différentes études conduites sur les métabolites des neurotransmetteurs montrent des résultats contradictoires. Une baisse du taux de N-acétylaspartate (NAA) a été rapportée. La perte de la fonction de la protéine MecP2 pourrait intervenir au niveau des neurotransmetteurs (21).

Phénomènes paroxystiques épileptiques et non épileptiques dans le Syndrome de Rett :

Le répertoire des phénomènes épileptiques, dans le syndrome de Rett, est très riche et difficile à distinguer des phénomènes non épileptiques. Il s'agit, essentiellement, d'activités motrices: tics, myoclonies, tremblements, mouvements répétitifs et stéréotypés des mains, des phénomènes moteurs anormaux comme des épisodes de dystonie, d'hypotonie brusque avec chute en avant, de rigidité paroxystique, des perturbations comportementales, d'un arrêt brusque de toute activité, d'éclats de rire immotivés ; et des manifestations neurovégétatives : mydriase, perturbations du rythme respiratoire. Les anomalies EEG sont caractérisées par l'association d'anomalies du rythme de base et d'une activité proprement épileptique, ainsi que par une évolution parallèle aux différents stades de la maladie. Toutefois, en raison de leur grande variabilité interindividuelle, elles ne sont pas pathognomoniques de la maladie, mais contribuent au diagnostic en association avec les critères cliniques. Les anomalies de l'activité de fond se caractérisent

par : un ralentissement, parfois rythmique, avec une désorganisation du rythme de base pendant la veille ; associés à une absence quasi complète de figures physiologiques du sommeil telles que les fuseaux ou les pointes vertex. La présence d'une activité thêta rythmique, localisée dans les régions centro - pariétales semble caractéristique du syndrome de Rett (6).

L'activité, dite épileptique, se caractérise par : des activités de pointes ondes bisynchrones ou bilatérales indépendantes, de complexes de pointes ondes lentes ou de polypointes ; prédominant plutôt dans le sommeil que dans la veille. Elles sont principalement localisées dans les régions centrales et temporales (6).

Cet aspect EEG évolue au cours des différentes phases de la maladie. Au stade précoce de la maladie, en particulier avant l'apparition des signes cliniques caractéristiques du syndrome de Rett, l'EEG est souvent normal.

A partir de l'âge de 2 ans, on observe une disparition progressive des figures physiologiques et l'apparition de décharges paroxystiques (pointes ou pointes ondes) focales ou généralisées. Ce pattern est présent, dans un tiers de cas, au cours de la phase de régression précoce. La proportion d'EEG anormal s'accroît jusqu'à 75 % des enregistrements, pendant la phase tardive de la régression et jusqu'à l'âge de 6 ans. La détérioration de l'activité de fond survient donc, après le début de la régression. A l'inverse, l'apparition des décharges paroxystiques précède l'apparition des crises d'épilepsie, dans la plupart des cas (22).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il se pose essentiellement avec l'autisme. Il arrive, que l'on attribue initialement un diagnostic de trouble autistique à certains enfants atteints d'un syndrome de Rett, en raison de l'altération marquée des interactions sociales, observée dans les deux troubles. Cependant, ces deux troubles se distinguent par certaines particularités cliniques. En premier lieu, les stéréotypies manuelles sont caractéristiques du syndrome de Rett, alors que dans l'autisme, on observe toute gamme de stéréotypies. En second lieu, la décélération du périmètre crânien, observée dans ce syndrome, est absente dans l'autisme. Enfin, des manifestations cliniques telles que : les troubles de la marche, les manifestations épileptiques, les anomalies respiratoires sont plus fréquemment associés au syndrome de Rett. Dans le trouble autistique, ces troubles peuvent ne pas être retrouvés.

PRONOSTIC

La survie à l'âge adulte est courante. Les patientes dépassent habituellement l'âge de 10 ans. Près de 70 % des patientes, dans les séries australiennes et nord américaines, peuvent vivre jusqu'à l'âge de 25 ans, et au-delà (23). Les études de longévité de vie des patientes porteuses d'un syndrome de Rett montrent que, le pronostic vital, dans cette pathologie, est corrélé à la nature de la mutation et la sévérité du tableau clinique initial.

Ainsi, les patientes présentant une forme clinique atypique de type fruste, auraient une espérance de vie plus longue (23).

Prise en charge et traitement :

Il n'y a pas de traitement à visée étiologique pour ces enfants. Il est néanmoins important de proposer un traitement symptomatique adapté, qui vise en particulier à contrôler l'épilepsie, traiter chirurgicalement la scoliose, adapter le traitement antalgique, prendre en charge les troubles nutritionnels, les carences vitaminiques et calciques...(7)

Sous bien des aspects, les besoins des enfants atteints du syndrome de Rett seront les mêmes que ceux des enfants avec des handicaps multiples. Ces enfants ont besoin d'une aide importante pour toutes les activités essentielles de la vie y compris l'hygiène personnelle, le langage, les activités sociales, et le développement de leur motricité globale et fine. Ils nécessitent une prise en charge multidisciplinaire associant : auxiliaire de vie, orthophonie, kinésithérapie et aides techniques (24).

Références

1. Rett A. Uber ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom bei Hyperammonämie im Kindesalter [On an unusual brain atrophic syndrome with hyperammonemia in childhood]. *Wien med Wochenschrift* 1966; 116: 723-6.
2. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: Report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983; 14: 471-9.
3. Laurvick CL, De Klerk N, Bower C, et al. Rett syndrome in Australia: A review of the epidemiology. *J Pediatr* 2006; 148: 347-52.
4. Moog U, Smeets E, Roozendaal KV, et al. Neurodevelopmental disorders in males related to the gene causing Rett syndrome in females (MECP2). *Eur J Paediatr Neur* 2003; 7: 5-12.
5. Hagberg B, Witt-Engerstrom I. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *Am J Med Genet* 1986 ; 1 : 47-59.
6. Bahi-Buisson N. LE SYNDROME DE RETT ; une encéphalopathie dominante liée à l'X. *Neurol* 2004 ; 7 : 549-553.
7. Young D, Nagarajan L, de Klerk N, Jacoby P, Ellaway C, Leonard H. Sleep problems in Rett syndrome. *Brain Dev* 2007; 29: 609-16.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM IV). Washington DC: APA, 1994. Traduction française: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris: Masson, 2000.
9. Organisation mondiale de la santé. Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement. CIM 10/ ICD 10. Critères diagnostiques pour la recherche. Paris: Masson, 1994.
10. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol* 1988; 23: 425-28.
11. Naidu S, Bibat G, Kratz L, et al. Clinical variability in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2003; 18: 662-8.
12. Matson JL, Fodstad JC, Boisjoli JA. Nosology and diagnosis of Rett Syndrome. *Res Autism Spectr Disord* 2008 ; 2 : 601-11.
13. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185-88.
14. Kriaucionis S, Bird A. DNA methylation and Rett syndrome. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 221-227.
15. Miltenberger-Miltenyi G, Laccone F. Mutations and polymorphisms in the human methyl CpG-binding protein MECP2. *Hum Mutat* 2003; 22: 107- 15.
16. Van den Veyver I, Zoghbi H. Methyl-CpG-binding protein 2 mutations in Rett syndrome. *Genet Dev* 2000; 10: 275-9.
17. Monnerat LS, Moreira Ados S, Alves MC, Bonvicino CR, Vargas FR. Identification and characterization of novel sequence variations in MECP2 gene in Rett syndrome patients. *Brain Dev* 2010; 32: 843-8.
18. Philippe C, Villard L, De Roux N, et al. Spectrum and distribution of MECP2 mutations in 424 Rett syndrome patients: a molecular update. *Eur. J. Med. Genet* 2006 ; 49 : 9-18.
19. Temudo T, Santos M, Ramos E, et al. Rett syndrome with and without detected MECP2 mutations: An attempt to redefine phenotypes. *Brain Dev* 2011; 33: 69-76.
20. Buoni S et al. EEG features and epilepsy in MECP2-mutated patients with the Zappella variant of Rett syndrome. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 652-57.
21. Shahbazian MD, Antalffy B, Armstrong DL, et al. Insight into Rett syndrome: MeCP2 levels display tissue- and cell-specific differences and correlate with neuronal maturation. *Hum Mol Genet* 2002; 15:115-24.
22. Glaze DG, Frost JD Jr., Zoghbi HY et al. Rett's syndrome. Correlation of electroencephalographic characteristics with clinical staging. *Arch Neurol* 1987; 44: 1053-6.
23. Kirby R, Lane J, Childers J, et al. Longevity in Rett Syndrome: Analysis of the North American Database. *J Pediatr* 2010; 156: 135-8.
24. Sigafos J, Woodyatt G. Le Syndrome de Rett et ses implications pédagogiques. *REMH* 1996 ; 3 : 21 - 31.

CONCLUSION

Le syndrome de Rett requiert une approche pluridisciplinaire pour sa compréhension, son diagnostic et sa prise en charge ; impliquant pédiatre, neuropédiatre, généticien et pédopsychiatre. L'approche globale de l'enfant dans ses interactions avec l'environnement est un élément déterminant de l'élaboration du projet de soins, d'éducation et d'accompagnement qui doit immédiatement succéder à l'étape diagnostique.