SYNDROME DE RETT
et pathologie digestive

Marc BELLAICHE,

Hôpital Américain de Paris, Neuilly sur seine

Une comorbidité fréquente, souvent sous-reconnue

Chez l’enfant avec Rett, les symptômes digestifs peuvent s’exprimer par le comportement, le sommeil ou la croissance.

81 %

constipation rapportée dans l’enquête historique (n = 983)

73 %

difficultés à manger, mâcher ou avaler dans l’enquête récente

70 %

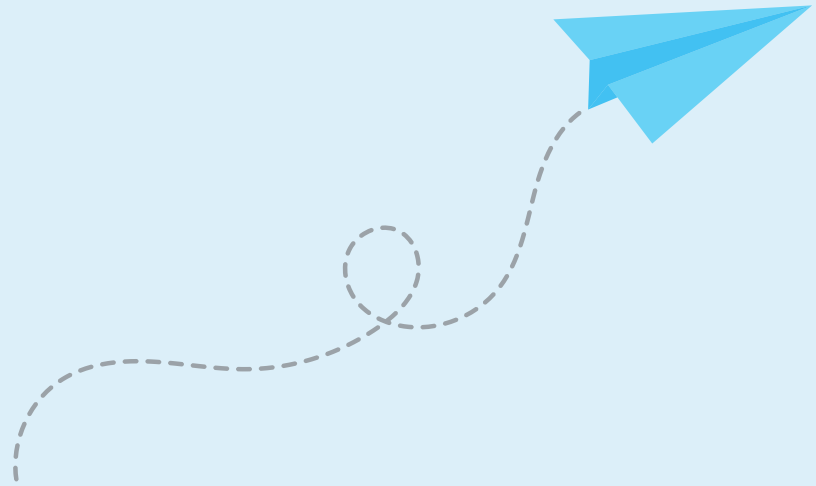
Reflux, gaz ou ballonnements dans l’enquête récente

Les estimations diffèrent selon les cohortes et les questionnaires. Ces chiffres décrivent des symptômes rapportés par les familles, pas des prévalences diagnostiques comparables.

Message clinique **Rechercher activement le digestif devant irritabilité, réveils nocturnes, refus alimentaire ou cassure pondérale.**

[4, 5]

Reflux resistant



IPP | Avant de parler de résistance

OPTIMISATION

Indication
Œsophagite érosive, RGO documenté, EoE ou autre indication acido-dépendante.

Prise correcte
Chaque jour, 30 à 60 min avant le repas. Vérifier formulation et ingestion.

Dose et durée
Dose pondérale adaptée. Essai défini puis réévaluation à 4 à 8 semaines.

Phénotype réel
Persistance acide, hypersensibilité, reflux non acide, rumination ou diagnostic différent.

Réponse insuffisante

- Observer une prise réelle
- Corriger l'horaire avant d'augmenter
- Réexaminer l'indication et l'observance
- pH-impédancemétrie ou endoscopie selon le tableau

Puis seulement

- Optimiser la dose ou fractionner
- Envisager le CYP2C19 si échec inexpliqué
- Choisir un IPP moins dépendant du CYP2C19
- Éviter l'escalade indéfinie sans preuve

Un symptôme persistant sous IPP ne prouve pas une sécrétion acide persistante

Rosen R et al. JPGN. 2018;66:516-554 ; Lima JJ et al. Clin Pharmacol Ther. 2021;109:1417-1423.

Gastroenterology 2026;170:1347–1366

Rome V Pediatric Upper Gastrointestinal Disorders of Gut–Brain Interaction

Rachel Rosen,[1] Osvaldo Borrelli,[2] Christophe Faure,[3] Katja Karrento,[4] Usha Krishnan,[5,6] Samuel Nurko,[1] Nathalie Rommel,[7,8] Alan Silverman,[9] Michiel van Wijk,[10,11] and Marc Benninga[10]

[1]Center for Motility and Functional Gastrointestinal Disorders, Division of Gastroenterology, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts; [2]Department of Pediatric Gastroenterology, Division of Neurogastroenterology and Motility, Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom; [3]Division of Pediatric Gastroenterology, Hôpital Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; [4]Department of Pediatrics, Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin; [5]School of Clinical Medicine, Discipline of Paediatrics and Child Health, University of New South Wales, Sydney, Australia; [6]Department of Pediatric Gastroenterology, Sydney Children's Hospital, Randwick, Sydney, New South Wales, Australia; [7]Department of Gastroenterology, Neurogastroenterology and Motility, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; [8]Department of Neurosciences, Experimental Otorhinolaryngology, Deglutology, University of Leuven, Leuven, Belgium; [9]Department of Pediatrics, Division of Pediatric Psychology & Developmental Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin; [10]Department of Pediatric Gastroenterology, Emma Children's Hospital, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, the Netherlands; and [11]Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism & Amsterdam Reproduction and Development Research Institutes, Amsterdam UMC, VU University, Amsterdam, the Netherlands

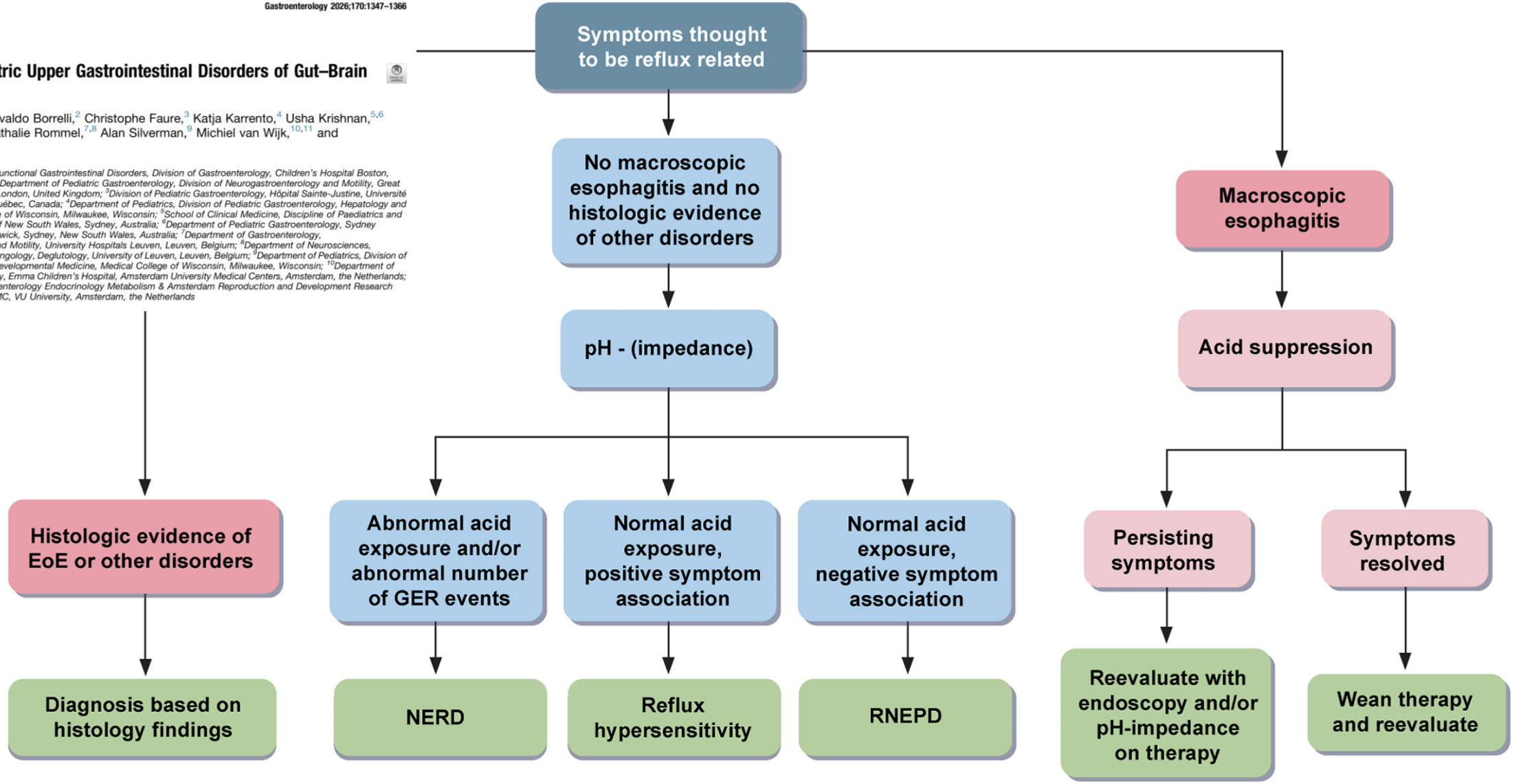


Figure 1. Algorithm for esophageal pain disorders. GER, gastroesophageal reflux.

IPP : Intéressés Par la Pendule ?

60 minutes avant le repas

IPP inhibent les pompes activées

Il est indispensable que l'IPP soit en face de la cellule pariétale pour un maximum d'efficacité

Pediatr Drugs (2013) 15:119–131
DOI 10.1007/s40272-013-0012-x

REVIEW ARTICLE

Proton Pump Inhibitors in Pediatrics

Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Pharmacogenetics, and Pharmacodynamics

Robert M. Ward · Gregory L. Kearns

- The pharmacokinetics of the PPIs, especially the absorption rate and t_{max}, must be considered in the dosing schedule for a PPI so it is present in the circulation when the proton pump is active. This usually requires administration of the PPI 60–90 min before a meal.

Délai d’action ?

- Leur effet optimal n’est obtenu qu’après 5 jours environ
- Les anti-histaminiques H2 sont donc plus adaptés au traitement "au coup par coup".

Combien de temps ?

4 semaines pour le pyrosis

2 à 3 mois pour l'oesophagite, en première intention

En 1 ou 2 prises ?

Avant traitement : scores de qualité de vie comparables

Amélioration significative du score (>6)

Après 1 semaine :

Groupes A (IPP 1 prise) et C (HPP) = 5 et 2 (33% et 13%)

Groupe B (IPP 2 prises) = 10 (67%) $p < 0.05$

Après 2 semaines :

Groupe A et B = 9 et 10 (60 et 67%)

Groupe C = 3 (20%)

Khoshoo V
Clinical response to 2 dosing regimen of lanzoprazole in infants with gastro oesophageal reflux JPGN 2008; 46 : 352-4

L’heure du changement ?

Table 1 Chemical properties and the presence (indicated by +) of specific cysteine (CYS) binding sites of proton pump inhibitors [3, 5, 12]

Proton pump inhibitor	pKa1	pKa2	CYS321	CYS813	CYS822	CYS892
Omeprazole	4.06	0.79		+		+
Lansoprazole	3.83	0.62	+	+		
Pantoprazole	3.83	0.11		+	+	
Rabeprazole	4.53	0.62		+		

- The site of binding of the different activated PPIs to different CYSs in the H^+–K^+-ATPase influence the reversibility of the proton pump inactivation and the duration of inhibition.

Pediatr Drugs (2013) 15:119–131
DOI 10.1007/s40272-013-0012-x

REVIEW ARTICLE

Proton Pump Inhibitors in Pediatrics

Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Pharmacogenetics, and Pharmacodynamics

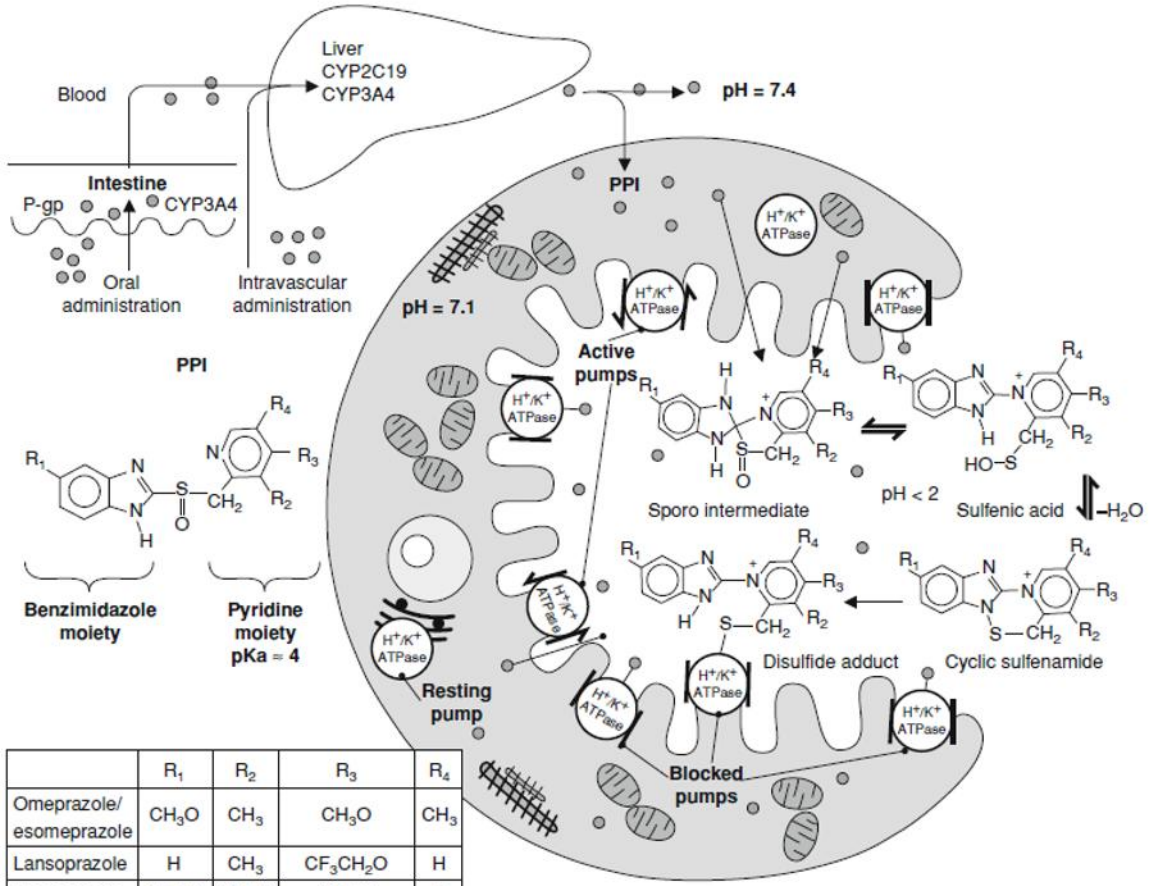
Robert M. Ward · Gregory L. Kearns

INFOGRAPHIC

Drugs in Focus: Proton Pump Inhibitors

*Rok Orel, †Marc A. Benninga, ‡Ilse J. Broekaert, §Frederic Gottrand, ||Alexandra Papadopoulou, ¶Carmen Ribes-Koninckx, #Mike Thomson, **Michael Wilschanski, and ††‡‡§§Nikhil Thapar

JPGN 2021;72: 645–653



	R_1	R_2	R_3	R_4
Omeprazole/ esomeprazole	CH_3O	CH_3	CH_3O	CH_3
Lansoprazole	H	CH_3	CF_3CH_2O	H
Pantoprazole	CF_2HO	CH_3O	CH_3O	H
Rabeprazole	H	CH_3	$CH_3O(CH_2)_3O$	H

CYP2C19 | Pourquoi la même dose ne donne pas la même exposition

PHARMACOGÉNÉTIQUE

Métaboliseur ultrarapide	Métaboliseur rapide	Métaboliseur normal	Métaboliseur intermédiaire	Métaboliseur lent
*17/*17 Exposition très diminuée	*1/*17 Exposition diminuée	*1/*1 Exposition attendue	Un allèle sans fonction Exposition augmentée	Deux allèles sans fonction Exposition fortement augmentée

Conséquence clinique probable

Échec acido-suppressif plus plausible

Équilibre efficacité et exposition

Effets indésirables liés à une exposition élevée

Influence surtout marquée pour oméprazole, lansoprazole et pantoprazole. Esoméprazole et rabéprazole dépendent moins du CYP2C19.

Lima JJ et al. Clin Pharmacol Ther. 2021;109:1417-1423.

Gastrostomie : quand la discuter ?

La décision repose sur la sécurité des repas, leur efficacité et la trajectoire nutritionnelle.

Croissance et apports

Cassure pondérale ou dénutrition persistante malgré l'évaluation et l'optimisation nutritionnelles.

Sécurité de la déglutition

Fausses routes suspectées ou prouvées, aspiration, pneumopathies répétées ou prise orale non sûre.

Repas trop longs ou épuisants

Dans Rett, des repas dépassant régulièrement 30 minutes peuvent justifier une discussion.

Hydratation et charge des repas

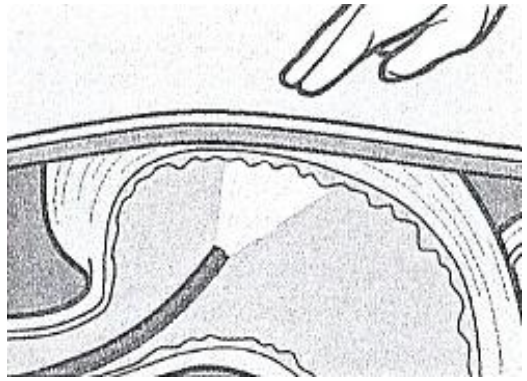
Apports hydriques ou nutritionnels insuffisants, fatigue et retentissement important sur l'enfant et la famille.

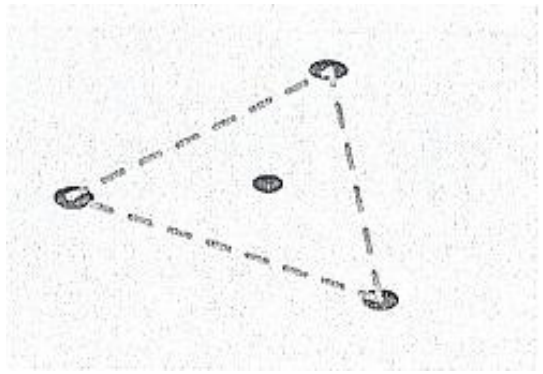
Moment de la discussion

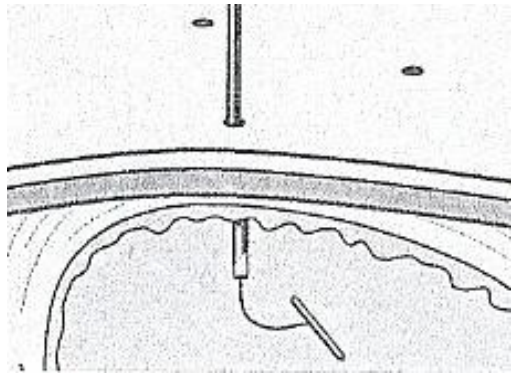
L'aborder dès que les difficultés s'installent, sans attendre une dénutrition sévère. Décision partagée avec gastro-pédiatre, diététicien, équipe de déglutition, chirurgien et famille.

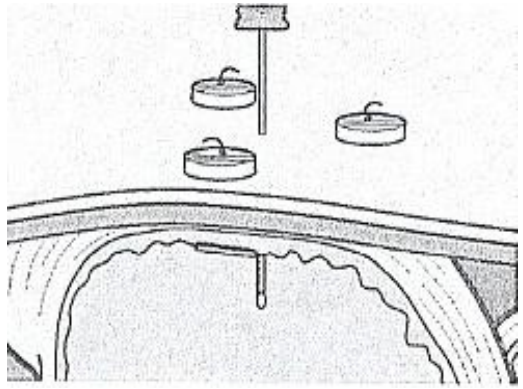
La gastrostomie peut compléter les prises orales si elles restent sûres. Elle ne supprime pas à elle seule les inhalations ni le reflux. La fundoplicature n'est pas systématique.

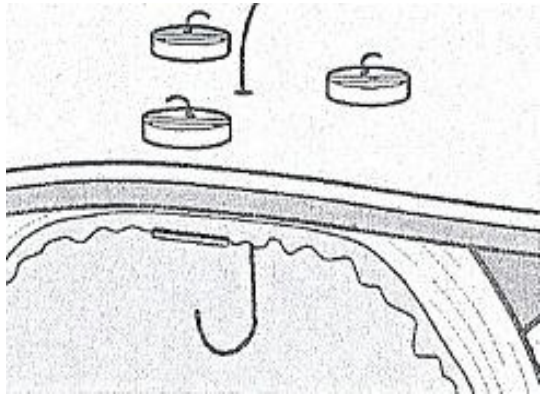
[1, 3, 8, 9, 10, 11]

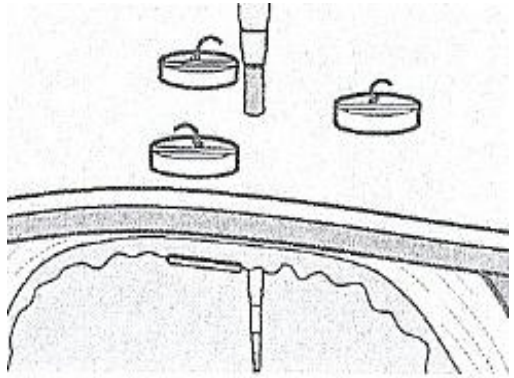


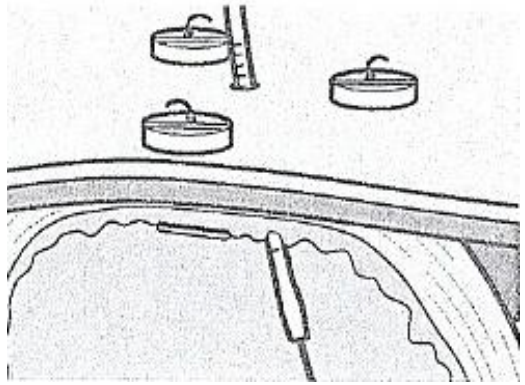


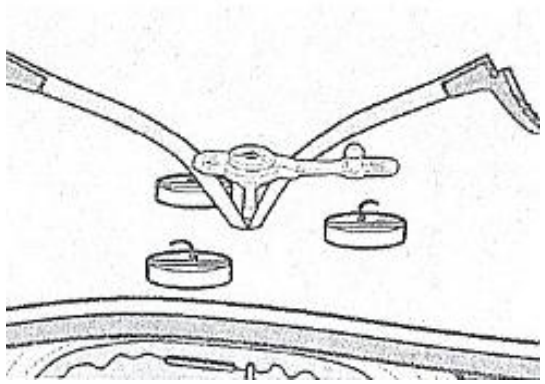


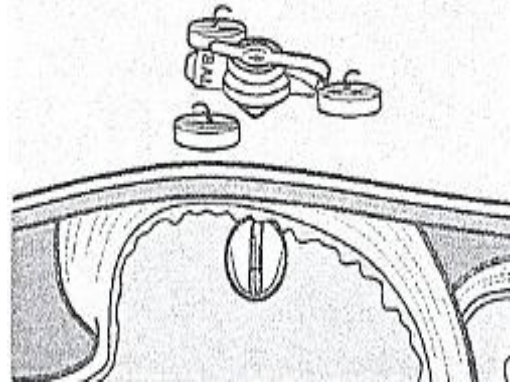


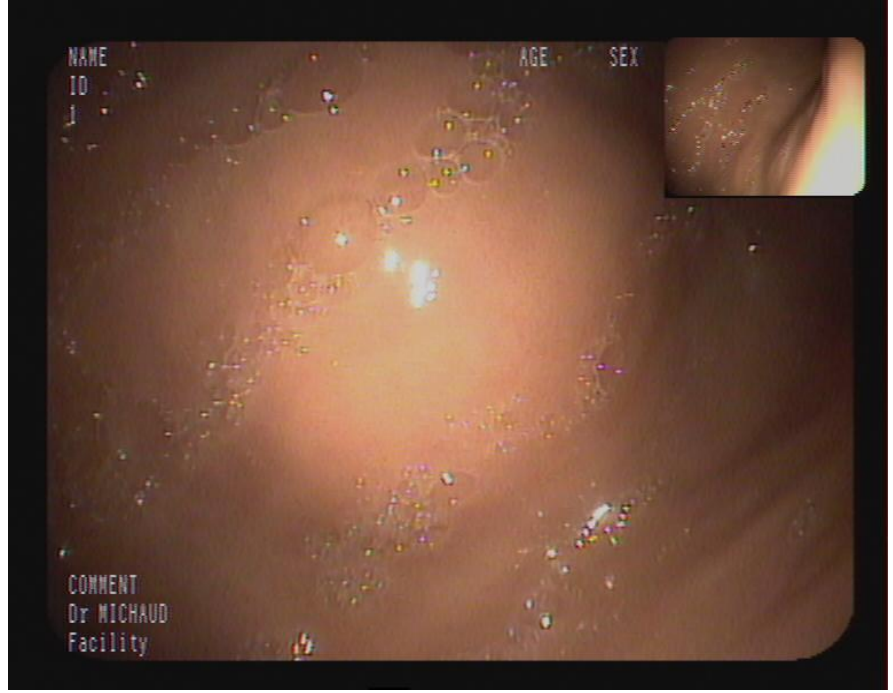


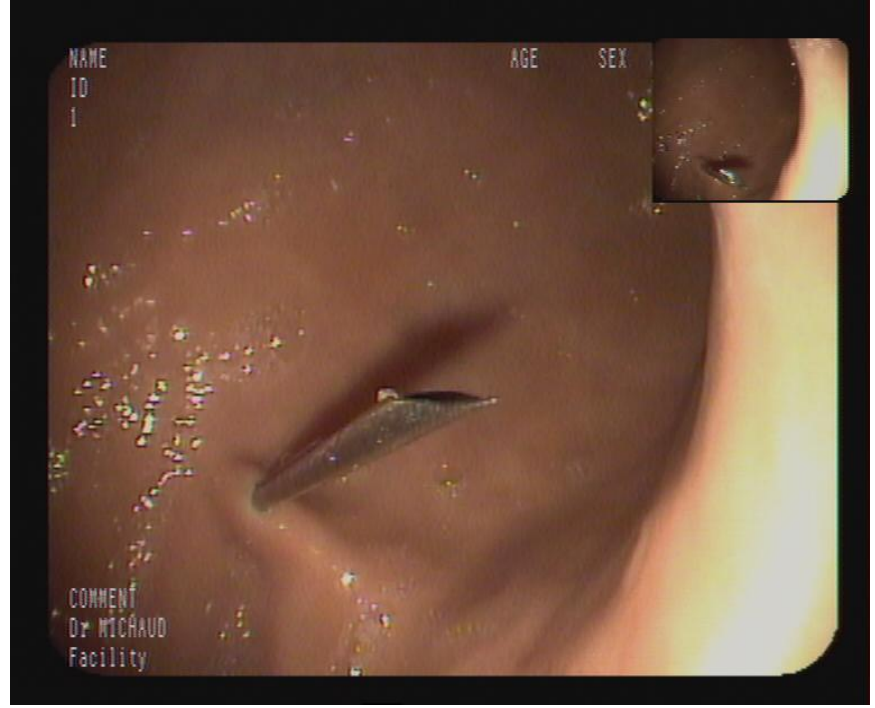


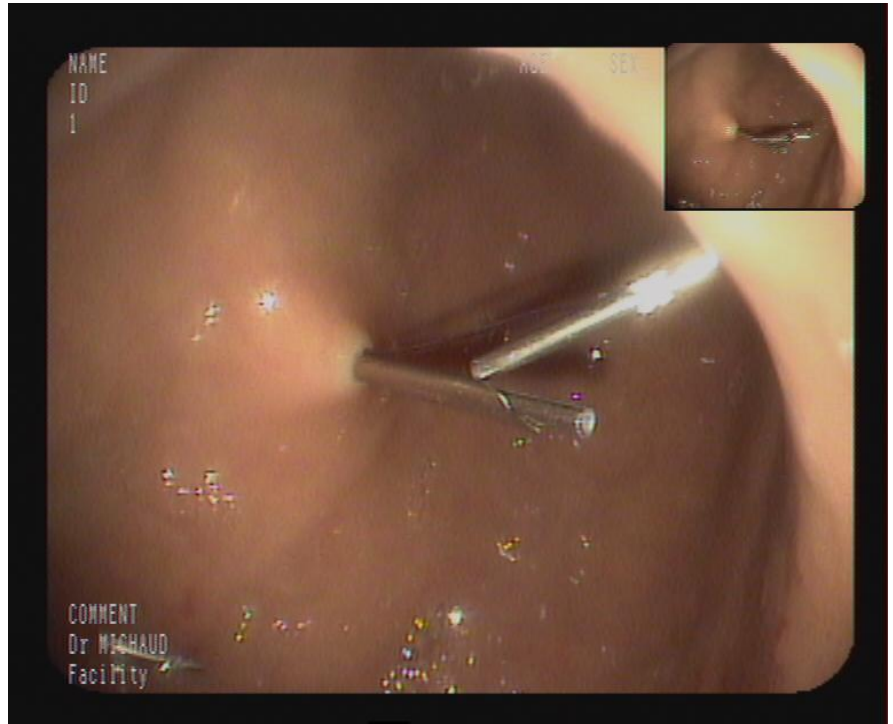






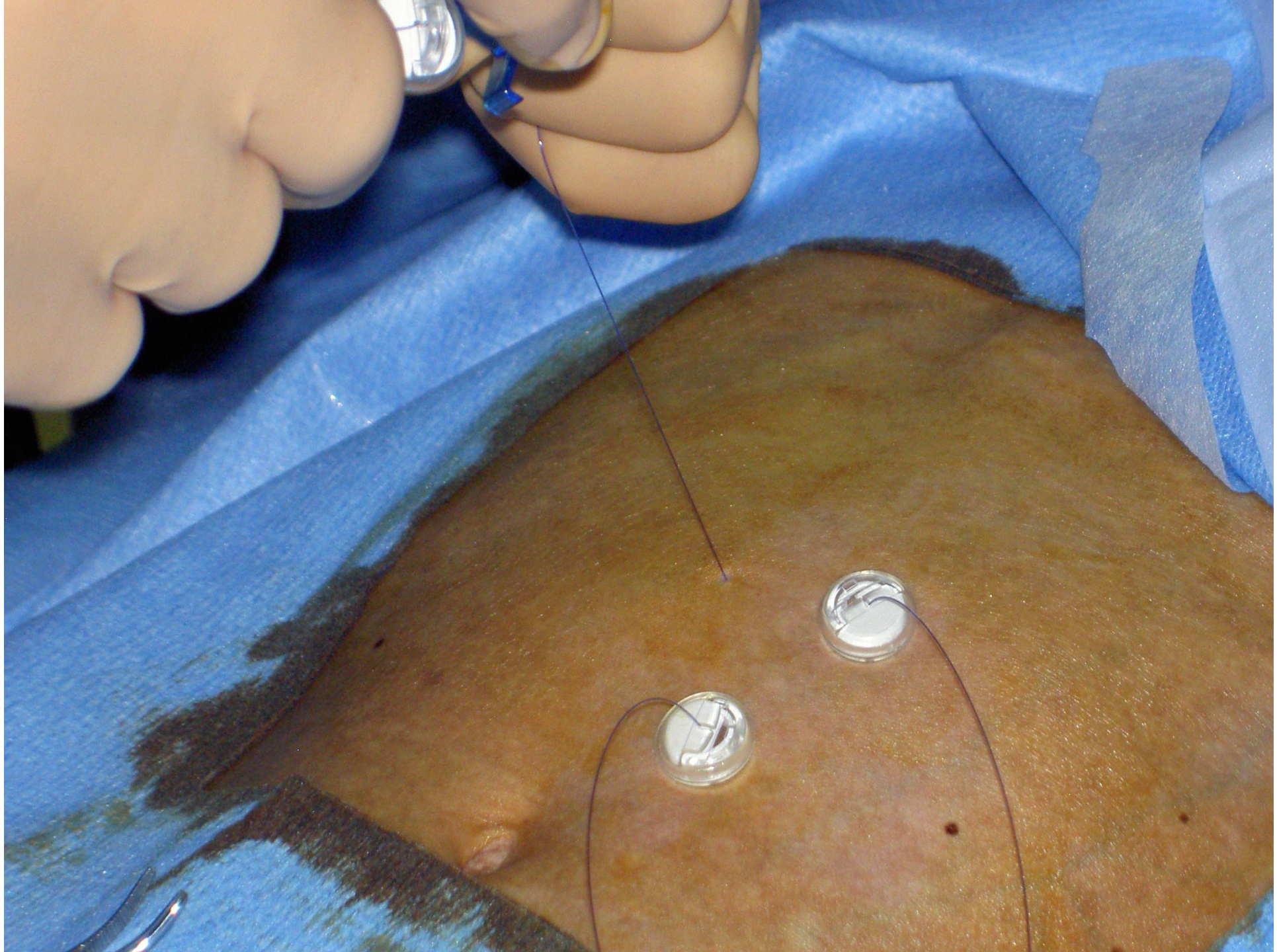

NAME
ID
1
AGE
SEX
COMMENT
Dr MICHAUD
Facility

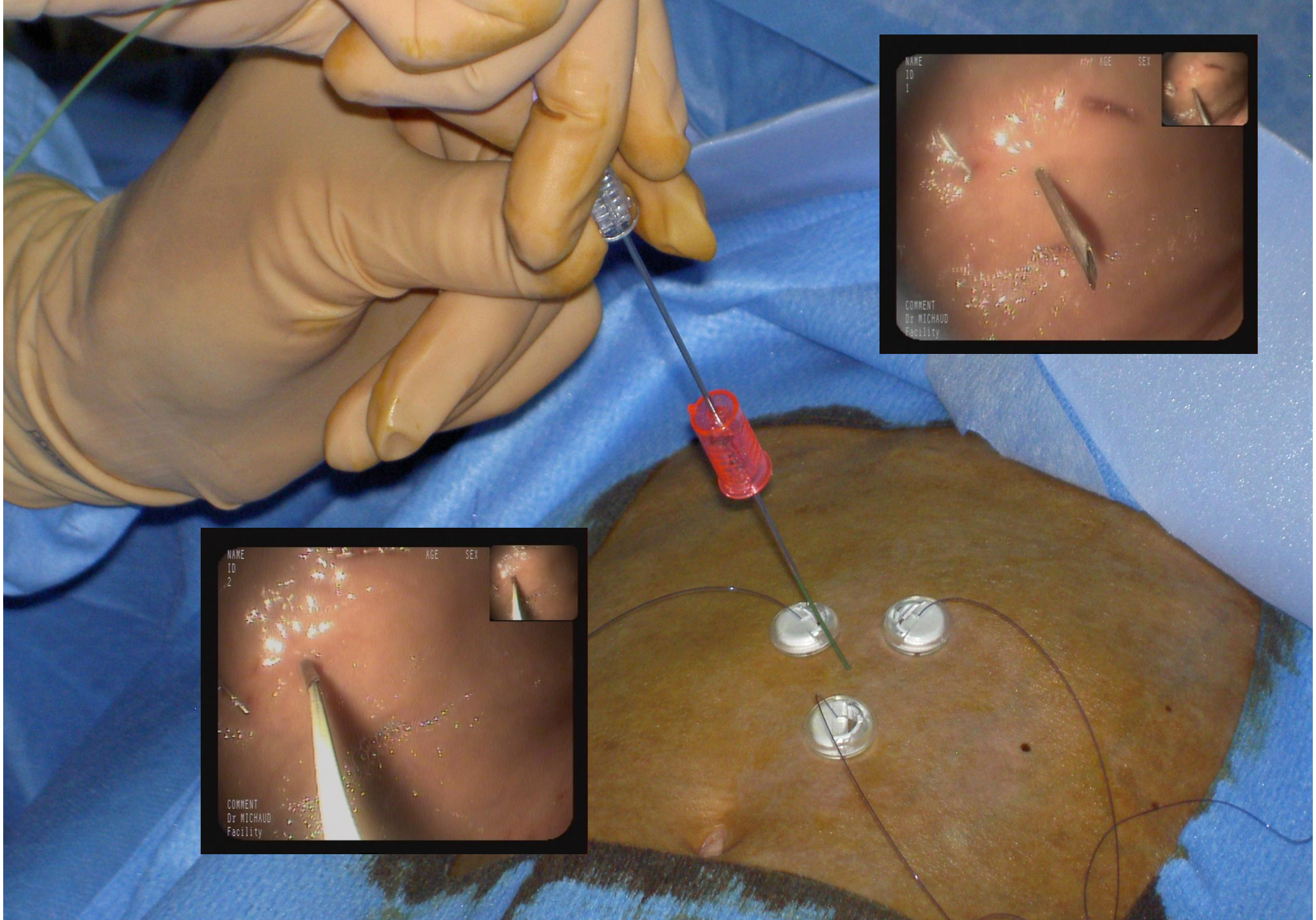

NAME
ID
1
AGE
SEX
COMMENT
Dr MICHAUD
Facility

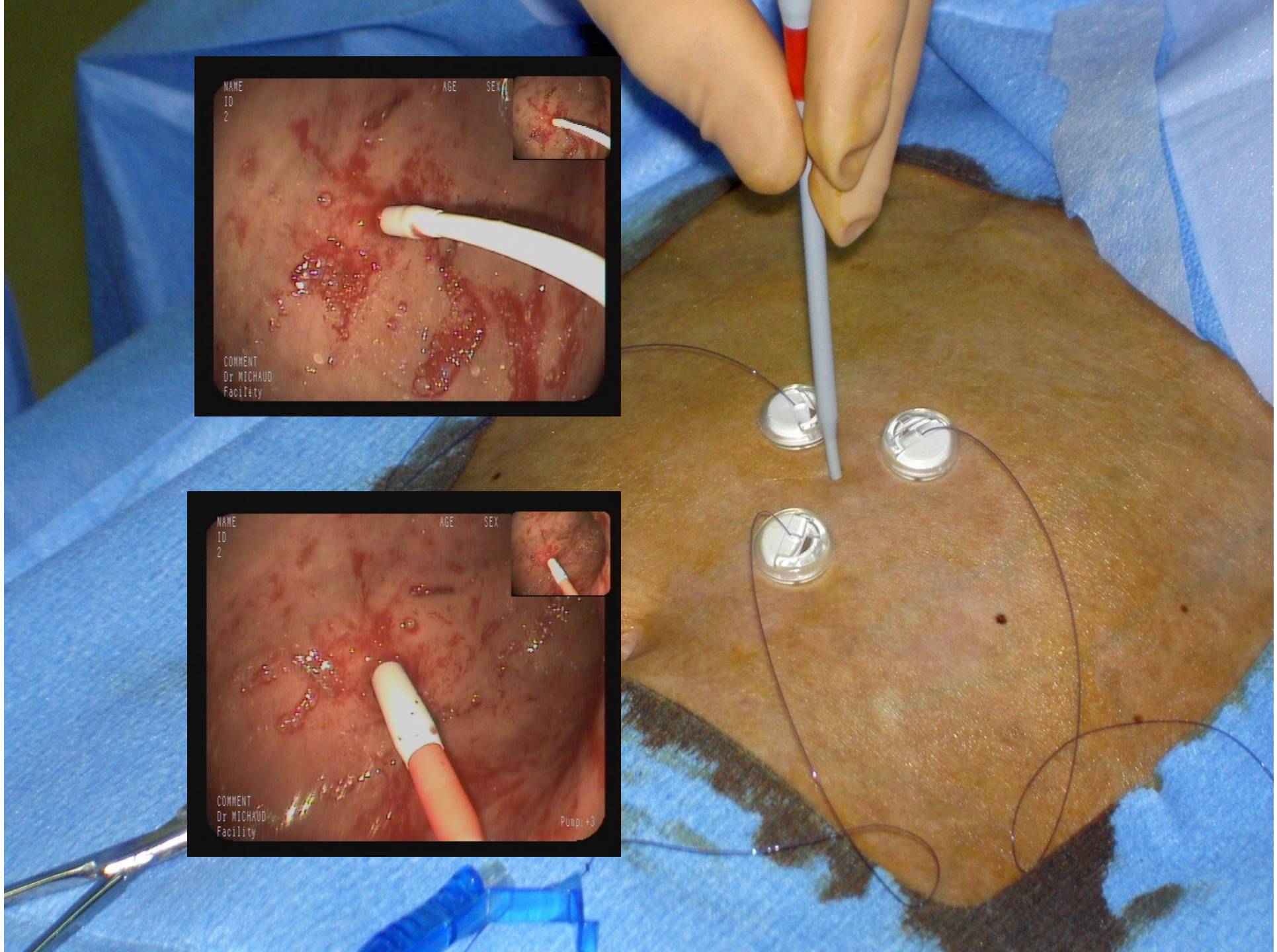

NAME
ID
1
COMMENT
Dr MICHAUD
Facility

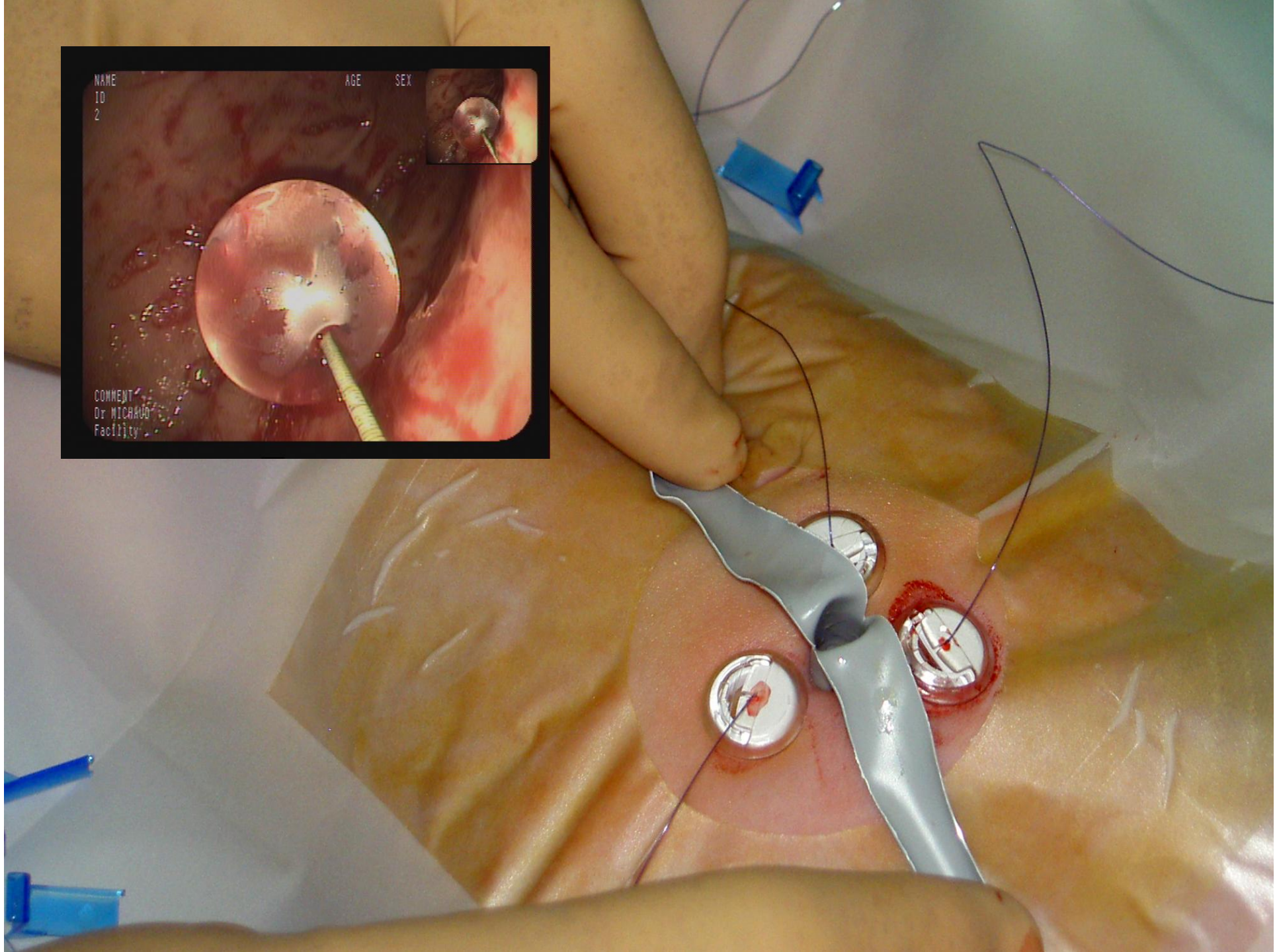

NAME
ID
1
AGE
SEX
COMMENT
Dr MICHAUD
Facility

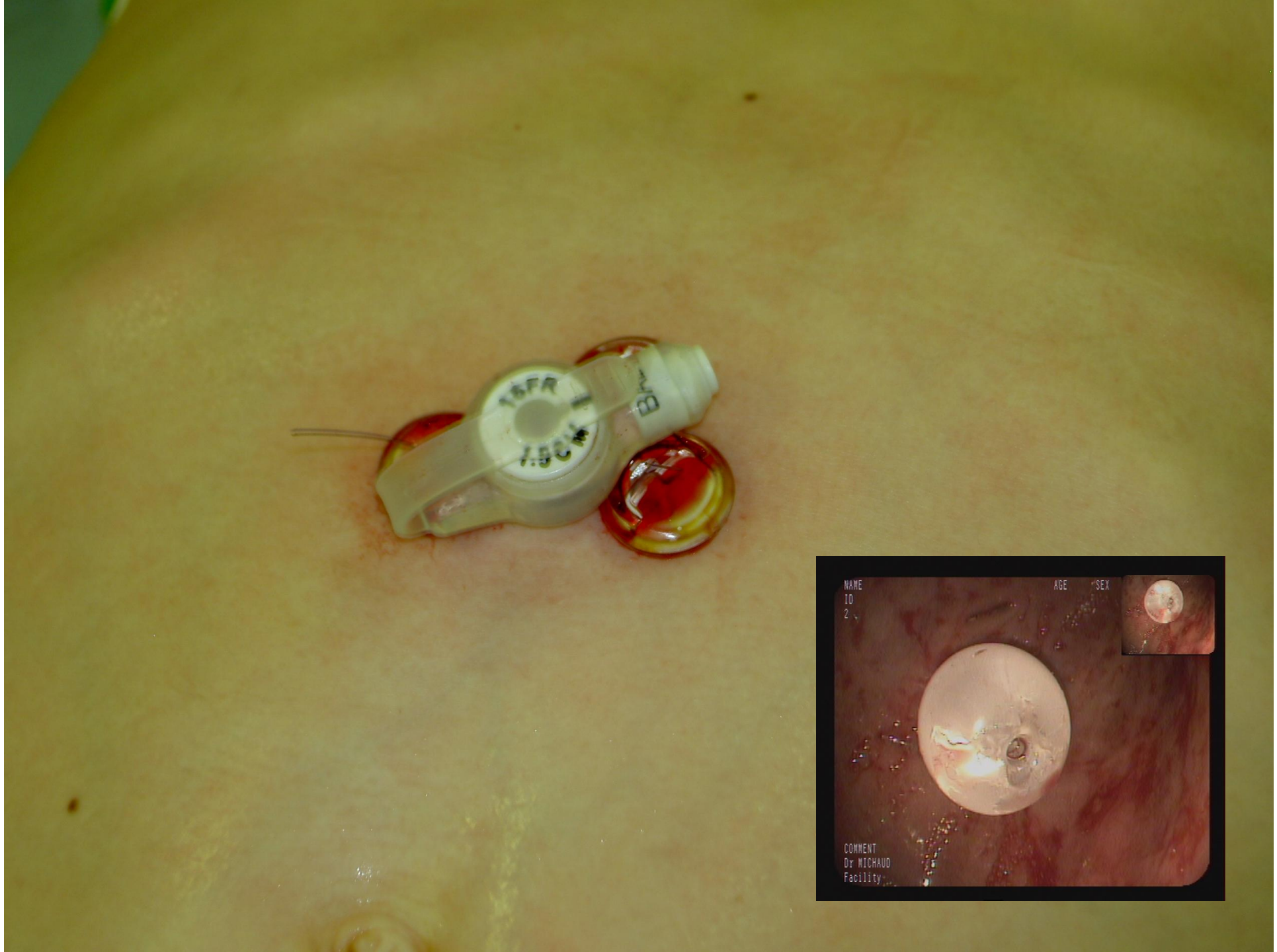





NAME
ID
1
AGE
SEX
COMMENT
Dr MICHAUD
Facility
NAME
ID
2
AGE
SEX
COMMENT
Dr MICHAUD
Facility


NAME
ID
2
AGE
SEX
COMMENT
Dr MICHAUD
Facility
NAME
ID
2
AGE
SEX
COMMENT
Dr MICHAUD
Facility
Pump: +3


NAME
ID
2
AGE
SEX
COMMENT
Dr MICHAUD
Facility


18FR
NAME
ID
AGE
SEX
COMMENT
Dr MICHAUD
Facility

Références principales

[1] Fu C, Armstrong D, Marsh E, et al. Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan. BMJ Paediatr Open. 2020;4:e000717. doi:10.1136/bmjpo-2020-000717.

[2] Baikie G, Ravikumara M, Downs J, et al. Gastrointestinal dysmotility in Rett syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58:237-244. doi:10.1097/MPG.0000000000000200.

[3] Leonard H, Ravikumara M, Baikie G, et al. Assessment and management of nutrition and growth in Rett syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;57:451-460. doi:10.1097/MPG.0b013e31829e0b65.

[4] Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, et al. Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55:292-298. doi:10.1097/MPG.0b013e31824b6159.

[5] Ihekweazu FD, et al. Gastrointestinal manifestations of Rett syndrome: an updated analysis using the Gastrointestinal Health Questionnaire. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2025;80:46-56. doi:10.1002/jpn3.12394.

[6] Berger TD, Berger CF, Gara S, Ben-Zeev B, Weiss B. Nutritional and gastrointestinal manifestations in Rett syndrome: long-term follow-up. Eur J Pediatr. 2024;183:4085-4091. doi:10.1007/s00431-024-05668-3.

[7] Motil KJ, Lane JB, Barrish JO, et al. Biliary tract disease in girls and young women with Rett syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;68:799-805. doi:10.1097/MPG.0000000000002273.

Prévalences issues d’enquêtes familiales : interprétation prudente, car les cohortes et définitions ne sont pas identiques.

Références complémentaires

[8] Motil KJ, Morrissey M, Caeg E, et al. Gastrostomy placement improves height and weight gain in girls with Rett syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49(2):237–242. doi:10.1097/MPG.0b013e31818f61fd.

[9] Romano C, van Wynckel M, Hulst J, et al. ESPGHAN guidelines for gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(2):242–264. doi:10.1097/MPG.0000000000001646.

[10] Bahi-Buisson N, Philippe C, et al. Protocole national de diagnostic et de soins : syndromes de Rett et apparentés. HAS; 2017.

[11] Thompson S, Bird T, Tzannes G, Ellaway C. Growth, feeding and nutrition in Rett syndrome: retrospective audit of 20 years' experience from an Australian multidisciplinary management clinic. J Paediatr Child Health. 2025. doi:10.1111/jpc.70123.

Les indications reposent sur un consensus spécifique à Rett et sur les recommandations ESPGHAN pour les troubles neurologiques. Le bénéfice nutritionnel est documenté par des études observationnelles.