

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de duplication du gène *MECP2***

Centre de Référence CRDI de Strasbourg  
"Déficiences Intellectuelles de Causes Rares"

*Filière DéfiScience  
Maladies Rares du neurodéveloppement*



Centre de Référence CLAD Est  
"Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs"

*Filière AnDDI-Rares  
Anomalies du développement avec ou sans  
déficience intellectuelle de causes rares*

**Argumentaire du PNDS  
Décembre 2019**

Coordonnateurs : Dr Salima EL CHEHADEH  
Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE

## Argumentaire - PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

Cet argumentaire a été élaboré par les centres de référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares et Anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'interrégion Est. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS sur le syndrome de duplication du gène *MECP2*. Le PNDS et la liste des actes et prestations associées sont téléchargeables sur le site de la Haute Autorité de Santé [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), le site du centre de référence et sur les sites des Filières de Santé DéfiScience et AnDDI-Rares.

## Sommaire

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Liste des abréviations.....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>Préambule.....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Méthode de travail.....</b>   | <b>5</b>  |
| Rédaction du PNDS  | 5         |
| <b>Argumentaire.....</b>   | <b>6</b>  |
| 1 Recherche documentaire   | 6         |
| 1.1 Bases de données bibliographiques automatisées   | 6         |
| 1.2 Autres sources   | 6         |
| 1.3 Stratégie de recherche   | 7         |
| 1.4 Critères de sélection des articles   | 7         |
| <b>2 Argumentaire sur les recommandations suivant les signes cliniques .....</b>                           | <b>27</b> |
| 2.1 Incidence/prévalence de la maladie   | 27        |
| 2.2 Signes cliniques de la maladie   | 27        |
| 2.3 Biologie moléculaire   | 32        |
| <b>Annexe 1. Liste des participants .....</b>  | <b>34</b> |
| <b>Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients .....</b> | <b>36</b> |
| <b>Références bibliographiques .....</b>   | <b>39</b> |

## Liste des abréviations

|           |   |
|-----------|---|
| ALD       | Affection de Longue Durée   |
| Ac        | Anticorps   |
| ACPA      | Analyse Chromosomique par Puce à ADN  |
| AESH      | Accompagnants des Elèves en Situation de Handicap   |
| AVS       | Auxiliaire de Vie Scolaire  |
| BIR       | Break-Induced-Replication (réplication induite par les cassures)  |
| CAMSP     | Centre d'Action Médico-Sociale Précoce  |
| CNV       | Copy Number Variation   |
| CRA       | Centre de Ressource Autisme   |
| CRM       | Centre de Référence Maladies Rares  |
| CRP       | C-Réactive Protéine   |
| DI        | Déficiência intellectuelle  |
| DILX      | Déficiences Intellectuelles Liée à l'X  |
| DS        | Déviatiion Standard   |
| EEG       | Electroencéphalogramme  |
| FAM       | Foyer d'Accueil Médicalisé  |
| FISH      | Hybridation <i>In Situ</i> en Fluorescence  |
| FLNA      | Filamine A  |
| FoSTeS    | Fork Stalling and Template Switching (interruption de la fourche de réplication et commutation de la matrice) |
| GDI1      | GDP Dissociation Inhibitor 1  |
| HAS       | Haute Autorité de Santé   |
| IgA       | Immunoglobulines de type A  |
| IgG2      | Immunoglobulines de type G sous classe 2  |
| IgG4      | Immunoglobulines de type G sous classe 4  |
| IgM       | Immunoglobulines de type M  |
| IKBKG     | Inhibitor Of Kappa Light Polypeptide Gene Enhancer In B Cells, Kinase Of, G                                   |
| IME       | Institut Médico-Educatif  |
| iPSC      | Cellules Souches Pluripotentes Induites   |
| IRAK1     | Interleukin 1 Receptor-Associated Kinase 1  |
| IRM       | Imagerie par Résonance Magnétique   |
| L1CAM     | L1 Cell Adhesion Molecule   |
| LCR       | Low Copy repeat (Répétitions à faible nombre de copies)   |
| MAS       | Maison d'Accueil Spécialisée  |
| MECP2     | Methyl-CpG-binding protein-2  |
| MECP2dup  | Duplication de la région Xq28 impliquant MECP2  |
| MECP2dupS | Syndrome de duplication du gène MECP2   |
| MDPH      | Maison Départementale des Personnes Handicapées   |
| MLPA      | Amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation  |
| MPR       | Médecine Physique et de Réadaptation  |
| NF-κB     | Nuclear Factor-kappa B  |
| NHEJ      | Non Homologous End Joining (jonction des extrémités non-homologues)   |
| ORL       | Oto-Rhino-Laryngologie  |
| PAI       | Projet d'Accueil Individualisé  |
| PC        | Périmètre crânien   |
| PNDS      | Protocole National de Diagnostic et de Soins  |
| POIC      | Pseudo-obstruction intestinale chronique  |
| qPCR      | Quantitative polymerase chain reaction  |
| RGO       | Reflux Gastro-Oesophagien   |
| SESSAD    | Service d'Education Spéciale et de Soins A Domicile   |
| SB        | Substance blanche   |
| SLC6A8    | Solute Carrier Family 6 Member 8  |
| TIR-IRAK  | Toll-Interleukin 1 receptor (TIR) - IL-1 Receptor-Associated Kinase (IRAK)                                    |
| XI        | Etude de l'inactivation du chromosome X   |

## Préambule

Le PNDS sur le syndrome de duplication du gène *MECP2* a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »<sup>1</sup>. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

## Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par les centres de références sollicités. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par mail et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS. Une réunion physique est organisée en cas de besoin.

---

<sup>1</sup> Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

## Argumentaire

### 1 Recherche documentaire

#### 1.1 Bases de données bibliographiques automatisées

Recherche documentaire via PubMed, en utilisant successivement les mots clefs suivants :

*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and epidemiology ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and infection ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and genotype-phenotype correlation;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and developmental delay;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and skin ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and death ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and epilepsy ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and spasticity ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and skills ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and regression ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and MRI ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and brain ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and autism ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and stereotypies ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and constipation;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and female ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and genetic counseling ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and management ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and treatment ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and review ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and follow-up ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and outcome ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and eye ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and growth ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and teeth ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and behavior ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and cohort ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and immunology ;*  
*MECP2 duplication (or Xq28 duplication) and chromosomal rearrangement ;*

Il n'a pas été indiqué d'années limites, compte tenu d'une bibliographie restant peu fournie dans le domaine.

#### 1.2 Autres sources

- ▶ NCBI : GTR (genetic testing registry) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C1846058/>)
- ▶ NCBI: Genereview (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1284/>)
- ▶ OMIM  
(<http://www.omim.org/entry/300260?search=MECP2%20duplication%20syndrome&highlight=syndromic%20MECP2%20duplication%20syndrome>)
- ▶ Orphanet ([http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=1190&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=duplication-MECP2&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Trisomie-Xq28&title=Trisomie-Xq28&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=1190&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=duplication-MECP2&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Trisomie-Xq28&title=Trisomie-Xq28&search=Disease_Search_Simple))

### 1.3 Stratégie de recherche

Tableau. Stratégie de recherche documentaire

|                     | Nombre total de références obtenues | Nombre d'articles analysés | Nombre d'articles cités dans la bibliographie finale |
|---------------------|-------------------------------------|----------------------------|--|
| epidemiology        | 6                                   | 3                          | 3  |
| infection           | 10                                  | 7                          | 4  |
| genotype-phenotype  | 12                                  | 10                         | 10   |
| developmental delay | 20                                  | 17                         | 11   |
| skin                | 3                                   | 1                          | 1  |
| death               | 7                                   | 6                          | 5  |
| epilepsy            | 28                                  | 19                         | 12   |
| spasticity          | 20                                  | 17                         | 15   |
| skills              | 3                                   | 2                          | 2  |
| regression          | 11                                  | 6                          | 5  |
| MRI                 | 10                                  | 9                          | 7  |
| Brain               | 43                                  | 25                         | 16   |
| autism              | 32                                  | 17                         | 9  |
| stereotypies        | 2                                   | 1                          | 1  |
| constipation        | 3                                   | 2                          | 1  |
| Females             | 80                                  | 19                         | 16   |
| genetic counselling | 10                                  | 4                          | 3  |
| management          | 8                                   | 5                          | 5  |
| treatment           | 19                                  | 14                         | 8  |
| review              | 17                                  | 9                          | 9  |
| and follow-up       | 4                                   | 3                          | 2  |
| outcome             | 7                                   | 3                          | 0  |
| eye                 | 2                                   | 1                          | 0  |
| growth              | 12                                  | 6                          | 2  |
| behavior            | 12                                  | 8                          | 4  |
| cohort study        | 11                                  | 6                          | 5  |
| immunology          | 4                                   | 3                          | 2  |
| translocation       | 15                                  | 10                         | 8  |
| mice                | 22                                  | 12                         | 6  |

### 1.4 Critères de sélection des articles

- ▶ Recommandations de bonnes pratiques
- ▶ Articles de revues
- ▶ Séries de cas d'au moins 3 patients
- ▶ Cas unique si patient avec diagnostic moléculaire ou diagnostic clinique certain et apportant des informations complémentaires à celle des séries de cas
- ▶ Articles en français ou en anglais

A noter : aucun essai clinique disponible.

La plupart des articles sont d'un faible niveau de preuve (aucune étude comparative, la plupart sont des études rétrospectives de séries de cas). Les études avec une série de témoins ou avec confirmation moléculaire ont été classées selon un niveau de preuve modéré.

Argumentaire - PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

| <b>Tableau 1. Recommandations de bonnes pratiques</b>   |   |   |  |  |   |  |
|---|---|---|--|--|---|--|
| <b>Auteur, année, référence, pays</b>   | <b>Objectif</b>   | <b>Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*</b> | <b>Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)</b> | <b>Recueil de l'avis des patients (non, oui)</b> | <b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b> | <b>Résultats (avec grade des recommandations si disponible)</b>  |
| Van Esch H 2008 (updated 2014)<br>Genereviews<br><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/books/NBK1284/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/books/NBK1284/</a><br>Seattle (WA): University of Washington, Seattle | Définir les critères de diagnostic clinique, les bases génétiques disponibles, la prise en charge, la surveillance et le conseil génétique  | oui   | non  | non  | Revue de la littérature, avis d'experts                 | Recommandations pour le diagnostic clinique et moléculaire, la prise en charge clinique et le conseil génétique  |
| Sanlaville <i>et al.</i> ,<br>Orphanet J Rare Dis<br>2009;20;4:4<br>France  | Article de revue sur les duplications Xq dont les MECP2dup interstitielles et celles résultant d'une translocation X-Y ou X-autosome  | oui   | non  | non  | Revue de la littérature                                 | Recommandations pour le conseil génétique, diagnostic prénatal et la prise en charge des patients  |
| Ramocki <i>et al.</i> ,<br>Am J Med Genet A<br>2010;152A(5):1079-88.<br>Etats-Unis  | Décrire le diagnostic moléculaire, l'épidémiologie et les signes cliniques du MECP2dupS. Recommandations pour la réalisation des tests génétiques, la prise en charge clinique et la surveillance | oui   | non  | non  | Revue de la littérature                                 | Tests génétiques justifiés chez les garçons avec hypotonie, déficience intellectuelle (DI) et signes autistiques avec ou sans infections récurrentes, spasticité, épilepsie ou régression. Les patients atteints doivent être orientés vers le généticien, neurologue, ophtalmologue, médecin de réadaptation, psychologue, gastro-entérologue et immunologue pour la gestion de leurs problèmes multidisciplinaires et pour la surveillance systématique des problèmes communs au syndrome. Ils devraient recevoir tout au long de leur suivi des thérapies de soutien physique, comportementale et de langage pour maximiser les |



Argumentaire - PND5 « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 1. Recommandations de bonnes pratiques   |   |  |   |   |  |   |
|--|---|--|---|---|--|---|
| Auteur, année, référence, pays   | Objectif  | Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)* | Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels) | Recueil de l'avis des patients (non, oui) | Populations et techniques (ou produits) étudiées                                     | Résultats (avec grade des recommandations si disponible)  |
|  |   |  |   |   |  | acquisitions et prévenir la régression.   |
| Bauer <i>et al.</i> ,<br>J Clin Immunol<br>2015;35:168–181.<br>Allemagne   | Décrire le phénotype infectieux et immunologique des patients atteints de MECP2dupS, expliquer la survenue d'infections répétées, parfois mortelles | oui  | non   | non                                       | Patients porteurs d'une duplication impliquant au moins <i>MECP2</i> et <i>IRAK1</i> | La susceptibilité accrue aux infections dans le MECP2dupS est associée à une déficience en IgA / IgG2, des titres d'anticorps faibles contre le pneumocoque et des réponses de phase aiguë élevées. Les patients atteints du MECP2dupS avec faible taux d'IgA / IgG2 pourraient bénéficier d'une substitution prophylactique en IgA et IgG.   |
| NORD ( <i>National Organization for Rare Disorders</i> ) 2017<br>Ramocki B<br>rarediseases.org/rare-diseases/MECP2-duplication-syndrome/<br>Etats-Unis | Définir les principaux signes cliniques, les bases physiopathologiques, la prise en charge, les essais cliniques en cours                           | oui  | non   | non                                       | Revue de la littérature  | Recommandations pour le diagnostic clinique et moléculaire et la prise en charge clinique   |
| Miguet <i>et al.</i> ,<br>J Med Genet<br>2018; 55: 359-371<br>France   | Affiner la description phénotypique du MECP2dupS, avec un focus sur les caractéristiques neuro-orthopédiques  | oui  | non   | oui                                       | Cohorte de 59 patients français atteints de MECP2dupS                                | Présentation des caractéristiques cliniques et en particulier morphologiques de 59 patients masculins atteints de MECP2dupS. En plus des signes déjà connus dans cette affection, les auteurs décrivent des caractéristiques morphologiques et neuro-orthopédiques communes rarement décrites comprenant un habitus particulier avec fessum des genoux et du tronc, des troubles vasomoteurs, un livedo des membres et une sensibilité réduite à la douleur. Ils émettent l'hypothèse que l'association d'une diminution de la sensibilité à la douleur, de la constipation |

Argumentaire - PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 1. Recommandations de bonnes pratiques |          |  |   |   |  |  |
|--|----------|--|---|---|--|--|
| Auteur, année, référence, pays                 | Objectif | Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)* | Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels) | Recueil de l'avis des patients (non, oui) | Populations et techniques (ou produits) étudiées | Résultats (avec grade des recommandations si disponible)   |
|  |          |  |   |   |  | chronique, des troubles vasomoteurs et de la démarche instable avec posture anormale pourrait éventuellement résulter d'un développement anormal des voies proprioceptives et nociceptives. Les patients partageaient des caractéristiques faciales communes qui ont tendance à évoluer avec l'âge. Environ un tiers de la cohorte présentait une perte auditive, importante à dépister. L'hypertension pulmonaire est apparue comme une cause de décès précoce chez certains patients bien qu'elle n'avait pas pu être bien caractérisée. Ceci suggère que ces patients devraient bénéficier d'une évaluation cardiologique et d'une orientation vers un centre expert dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire le cas échéant. |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Argumentaire - PND5 « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 2. Revues systématiques de la littérature                                  |   |  |  |   |  |   |
|--|---|--|--|---|--|---|
| Auteur, année, référence, pays   | Objectif  | Stratégie de recherche renseignée (oui/non)* | Critères de sélection des études   | Populations et techniques (ou produits) étudiées                            | Critères d'évaluation  | Résultats et signification  |
| Del Gaudio <i>et al.</i> ,<br>Genet Med<br>2006;8(12):784–792<br>Etats-Unis        | Décrire 6 cas atteints de MECP2dupS et réaliser une revue de la littérature   | oui  | 6 patients avec MECP2dupS et 1 patient avec triplication du gène MECP2   | Etude clinique et moléculaire   | Les principaux signes cliniques, y compris morphologiques  | L'augmentation du nombre de copies de <i>MECP2</i> explique principalement l'origine du phénotype neurodéveloppemental. Les auteurs soulignent l'hétérogénéité clinique et allélique de ce syndrome et l'intérêt de l'étude moléculaire dans le diagnostic et le conseil génétique.   |
| Bartsch <i>et al.</i> ,<br>Am J Med Genet Part A<br>2009;152A:305–312<br>Allemagne | Décrire 4 cas atteints de MECP2dupS et réaliser une revue de la littérature   | oui  | 2 patients avec MECP2dupS et 2 patient avec triplication de la région Xq28 encore jamais rapportés dans la littérature | Etude clinique et moléculaire   | Caractéristiques phénotypiques et moléculaire (taille et contenu des duplications, méthode de détection) | Le mécanisme de Fork Stalling and Template Switching (FoSTeS) peut expliquer un sous-groupe de patients atteints de MECP2dupS. Les auteurs recommandent l'utilisation d'injection de toxine botulique chez les patients atteints qui présentent d'importantes contractures car ce traitement a été efficace pour l'un de leurs patients.  |
| Lugtenberg <i>et al.</i> ,<br>Eur J Hum Genet<br>2009;17(4):444-53<br>Pays-Bas     | Déterminer la fréquence du MECP2dupS parmi 2 cohortes de patients : patients avec DI liée à l'X et patients avec encéphalopathie (DI sévère et signes neurologiques progressifs). Description des signes cliniques et comparaison avec la littérature | oui  | 13 patients provenant de 6 familles  | Etude clinique  | Mise en évidence d'une MECP2D dans 2 cohortes de patients. Fréquence des signes cliniques                | Identification d'une MECP2dup chez 1% (3/283) des patients avec DI liée à l'X inexplicée et chez 2% (3/134) des patients avec encéphalopathie. Aucune MECP2dup identifiée chez 329 filles avec encéphalopathie. Décrivent 2 nouveaux signes: ataxie ou démarche ataxique et atrophie cérébrale. Proposent d'intégrer la recherche de MECP2dup chez tous les patients (garçons) présentant une DI modérée à sévère accompagnée de symptômes neurologiques progressifs. |
| Sanlaville <i>et al.</i> ,<br>Orphanet J Rare Dis<br>2009;20;4:4.<br>France        | Article de revue sur les duplications Xq dont les MECP2dup interstitielles et celles résultant d'une translocation X-Y ou X-  | oui  | 47 cas rapportés dans la littérature   | Etude phénotypique, explication des mécanismes à l'origine de la disomie Xq | Mécanisme à l'origine de la duplication : duplication interstitielle ou                                  | Les duplications Xq peuvent être causées soit par une duplication intrachromosomique, soit par un remaniement tel qu'une translocation X/Y ou X/autosome déséquilibrée. Chez les garçons XY, la   |

Argumentaire - PNDIS « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 2. Revues systématiques de la littérature                             |  |  |   |  |   |  |
|---|--|--|---|--|---|--|
| Auteur, année, référence, pays  | Objectif   | Stratégie de recherche renseignée (oui/non)* | Critères de sélection des études  | Populations et techniques (ou produits) étudiées                     | Critères d'évaluation   | Résultats et signification   |
|   | autosome   |  |   |  | résultant d'un remaniement chromosomique  | disomie X structurale entraîne toujours une disomie fonctionnelle. Chez les filles, l'échec de la compensation du chromosome X pourrait résulter d'une variété de mécanismes (profil d'inactivation défavorable, point de cassure séparant un segment de l'X du centre d'inactivation de l'X ou chromosome X en anneau). |
| Reardon <i>et al.</i> ,<br>Eur J Pediatr<br>2010;169:941–949.<br>Irlande      | Rapporter le cas d'une fille atteinte de MECP2dupS et les anomalies IRM de 4 garçons atteints et revue de la littérature                             | oui  | 4 patients provenant de 2 familles et une patiente atteinte   | Etude clinique et neuroradiologique                                  | Description des signes cliniques et des anomalies à l'IRM cérébrale   | Les 4 garçons présentaient une réduction du volume de la SB, des hypersignaux T2 dans la SB profonde et une légère dilatation des ventricules latéraux. Un biais d'inactivation de l'X supérieur à 70%-30% mène à un phénotype chez les filles.  |
| H. Van Esch<br>Mol Syndromol<br>2011;2:128–136<br>Belgique                    | Présenter une revue clinique de 129 patients masculins avec MECP2dupS  | oui  | 129 patients avec MECP2dupS incluant 15 patients encore jamais rapportés dans la littérature                      | Etude clinique, neuroradiologique, de corrélation génotype-phénotype | Les principaux signes cliniques, y compris morphologiques et d'imagerie, l'évolution clinique                 | Meilleure description clinique. Phénotype caractéristique rendant ce syndrome « reconnaissable ».  |
| Vignoli <i>et al.</i> ,<br>Epilepsia<br>2012;53(7):1146–1155<br>Italie        | Décrire les caractéristiques cliniques et EEG de 8 patients atteints de MECP2dupS et réaliser une revue de la littérature                            | oui  | 8 patients avec MECP2dupS et épilepsie  | Etude clinique et électro-encéphalographique                         | Age d'apparition et type d'épilepsie, réponse au traitement   | L'épilepsie concerne 90% des patients à l'adolescence et est caractérisée par un pattern électroclinique particulier et une pharmaco-résistance. Une surveillance EEG est indiquée dès la petite enfance.  |
| Bijlsma <i>et al.</i> ,<br>Eur J Med Genet<br>2012;55(6-7):404-13<br>Pays Bas | Décrire les données cliniques et moléculaires de filles porteuses d'une MECP2dup et symptomatiques et comparaison avec les données de la littérature | oui  | 5 patientes symptomatiques et porteuses d'une MECP2dup interstitielle ou résultant d'une translocation X-autosome | Etude clinique et moléculaire (ACPA, MLPA), XI                       | Sévérité de la DI et du retard de développement, caractère hérité ou de novo des duplications, profil de l'XI | La duplication était <i>de novo</i> chez 4/5 patientes. Les données recueillies indiquent que le phénotype observé chez les filles est distinct de celui des garçons atteints ayant des duplications similaires. Néanmoins, les conséquences cliniques peuvent être aussi sévères que chez les garçons.                  |

Argumentaire - PNDIS « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 2. Revues systématiques de la littérature                                |  |  |   |   |   |  |
|--|--|--|---|---|---|--|
| Auteur, année, référence, pays   | Objectif   | Stratégie de recherche renseignée (oui/non)* | Critères de sélection des études  | Populations et techniques (ou produits) étudiées  | Critères d'évaluation   | Résultats et signification   |
|  |  |  | déséquilibrée.  |   |   |  |
| Honda <i>et al.</i> ,<br>Am J Med Genet Part A<br>2012; 158A:1292–1303.<br>Japon | Décrire le cas de 12 patients japonais atteints de MECP2dupS et rechercher une corrélation génotype-phénotype à l'IRM. Revue de la littérature                               | oui  | 12 patients atteints de MECP2dupS issus de 8 familles japonaises  | Etude moléculaire (ACPA, FISH) et neuro-radiologique  | Corrélation entre taille et localisation des duplications et présence ou non d'une hypoplasie du corps calleux                                    | La corrélation génotype-phénotype de cette étude associée aux données de la littérature suggère que les gains de nombre de copies entre deux LCR (LCRK1 et LCRL1) sont associés à la présence d'une hypoplasie du corps calleux chez ces patients.   |
| Novara <i>et al.</i> ,<br>Mol Cytogenet<br>2014 Jan 28;7(1):10.<br>Italie        | Rapporter les caractéristiques cliniques de 3 patientes adolescentes et adultes avec MECP2dup de taille variable et revue de la littérature                                  | oui  | Filles symptomatiques et porteuses d'une MECP2dup interstitielle ou issue d'un remaniement chromosomique complexe | Etude clinique phénotypique   | Caractéristiques cliniques (degré de difficultés d'apprentissage, dysmorphie) caractère hérité ou <i>de novo</i> des duplications, profil de l'XI | Une DI légère à modérée ainsi que des difficultés d'apprentissage et un retard de langage étaient évidents chez les 3 patientes. Des troubles du comportement précoces, des difficultés dans les domaines sociaux et de la communication, ainsi que des troubles psychiatriques légers, étaient observés chez les 3 patientes.   |
| El Chehadeh <i>et al.</i> ,<br>Clin Genet<br>2017; 91: 576–588<br>France         | Décrire 6 cas de filles porteuses d'une MECP2dup et revue des 14 filles atteintes décrites dans la littérature dans le but d'aider le conseil génétique des couples à risque | oui  | Filles symptomatiques et porteuses d'une MECP2dup interstitielle  | Etude clinique phénotypique, moléculaire et étude de l'inactivation du chromosome X (XI) chez les patientes et les mères conductrices | Sévérité de la DI, caractère hérité ou <i>de novo</i> des duplications, profil de l'XI  | Après avoir combiné leurs données avec celles de la littérature, les auteurs n'ont pas pu montrer de corrélation entre XI ou taille de la duplication et la sévérité du phénotype, ni expliquer la présence d'un phénotype chez ces filles. Ces résultats confirment qu'un phénotype anormal, même sévère, peut être un événement rare chez une fille née de mère porteuse asymptomatique, ce qui rend le conseil génétique difficile chez les couples à risque en termes de pronostic, en particulier dans les situations prénatales. |

Argumentaire - PNDIS « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 3. Etudes cliniques   |   |                                |  |  |   |   |
|---|---|--------------------------------|--|--|---|---|
| Auteur, année, référence, pays  | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve | Population   | Intervention   | Critères de jugement  | Résultats et signification  |
| Pai <i>et al.</i> ,<br>J Med Genet<br>1997;34:529-534<br>Etats-Unis         | Décrire des individus issus d'une même famille avec DI reliée à une anomalie de la région Xq28  | Faible                         | 5 garçons appartenant à la même famille avec DI transmise sur un mode lié à l'X sur 4 générations            | Etude clinique et moléculaire (microsatellites, analyses de liaison)   | Signes cliniques  | Description d'une famille avec DI sévère liée à l'X associée à une anomalie de la région Xq28. Les patients présentaient tous une DI sévère et de manière variable des infections répétées, une épilepsie, une dysmorphie et un décès précoce chez 4 patients sur 5.  |
| Lubs <i>et al.</i> ,<br>Am J Med Genet<br>1999;30;85(3):243-8<br>Etats-Unis | Décrire une famille avec DI sévère liée au chromosome X et régression neurologique progressive  | Faible                         | 5 garçons appartenant à la même famille avec DI transmise sur mode lié au chromosome X                       | Etude clinique et paraclinique, étude neuropsychologique des mères porteuses, autopsies, bilan métabolique, profil de l'XI | Signes cliniques et anomalies au scanner cérébral   | Première description d'une famille avec DI sévère et localisation d'un gène au sein de la région Xq28 (distal par rapport au locus DXS8103). Les patients sont tous décédés avant 10 ans et présentaient DI sévère, hypotonie, troubles de déglutitions et pneumopathies répétées. Les mères conductrices avaient un QI <80 (50-74) avec des troubles du langage et une labilité émotionnelle. Elles présentaient un biais d'inactivation de l'X (> 90%-10%). |
| Meins <i>et al.</i> ,<br>J Med Genet<br>2005;42:e12<br>Allemagne            | Rapporter le cas d'un patient avec symptômes rappelant le syndrome de Rett et porteur d'une MECP2dup                                      | Faible                         | 1 garçon atteint avec DI et retard de développement, stéréotypies, régression, absence de langage, épilepsie | Etude clinique et moléculaire et cytogénétique (qPCR et FISH), étude de l'XI   | Signes cliniques proches du syndrome de Rett, anomalies IRM, anomalie du dosage de MECP2                                      | Mère porteuse asymptomatique avec biais complet d'XI. Première publication montrant qu'une surexpression de MECP2, peut, de la même manière qu'une mutation perte de fonction, être responsable d'un tableau clinique associant DI et signes présents dans le syndrome de Rett  |
| Van esch <i>et al.</i> ,<br>Am J Hum Gene<br>2005;77:442-453<br>Belgique    | Décrire les caractéristiques moléculaires des duplications identifiées au sein de 4 familles et affiner la corrélation génotype-phénotype | Modéré                         | 20 patients avec DI sévère et spasticité progressive   | Etude clinique et moléculaire, étude de l'XI   | Taille, bornes, contenu en gènes des duplications. Caractéristiques cliniques des patients atteints et des mères conductrices | Les femmes conductrices asymptomatiques avaient toutes un biais complet d'inactivation de l'X. La comparaison des caractéristiques cliniques chez ces patients et chez un patient précédemment rapporté permet d'affiner la corrélation génotype-phénotype et suggère fortement qu'une augmentation du dosage de MECP2 est responsable du phénotype de DI. La   |

Argumentaire - PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 3. Etudes cliniques  |   |                                |  |   |   |   |
|--|---|--------------------------------|--|---|---|---|
| Auteur, année, référence, pays   | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve | Population   | Intervention  | Critères de jugement  | Résultats et signification  |
|  |   |                                |  |   |   | MECP2dup est une cause fréquente de DI sévère et devrait être recherchée systématiquement chez ce groupe de patient.  |
| Friez <i>et al.</i> ,<br>Pediatrics<br>2006;118:e1687<br>Etats-Unis        | Décrire les signes cliniques et neurologiques du MECP2dupS                                  | Faible                         | 23 patients porteurs d'une MECP2dup provenant de 6 familles                  | EEG, bilan immunologique, EMG, bilan métabolique, IRM cérébrale | Fréquence des signes cliniques                                      | Ces patients ont une prédisposition aux infections. La recherche d'une MECP2dup est recommandée chez les patients avec DI sévère et troubles neurologiques ce d'autant qu'il y a des infections récurrentes. Pas assez de recul sur le type d'infections pour recommander une antibioprophylaxie. Pour le moment, la détection précoce des infections et le traitement agressif par antibiothérapie adaptée semblent prudents.  |
| Lugtenberg <i>et al.</i> ,<br>J Med Genet<br>2006;43(4):362-70<br>Pays Bas | Confirmer l'intérêt de l'ACPA dans le diagnostic de patients avec DI liée à l'X             | Faible                         | 2 familles avec MECP2dup parmi 40 patients avec DI non spécifique liée à l'X | Etude clinique et moléculaire                                   | Caractérisation des duplications (taille, bornes, contenu en gènes) | Identification d'une MECP2dup chez 2 familles parmi 40 avec DI liée à l'X. Les auteurs concluent que l'ACPA est un outil diagnostique puissant chez les patients avec DI avec ou sans dysmorphie faciale. Il semble qu'il y ait plus de CNV identifiés lorsqu'une dysmorphie est notée.   |
| Prescott <i>et al.</i> ,<br>Clin Dysmorphol<br>2009;18(2):78-82<br>Norvège | Décrire l'évolution du périmètre crânien e des infections chez deux patients avec MECP2dupS | Faible                         | 2 patients porteurs d'une MECP2dup héritée                                   | Etude clinique  | Mesure du PC, autres signes cliniques                               | Le périmètre crânien semblait augmenté rapidement pendant l'enfance mais est resté sans les normes par la suite. La nature transitoire et modérée de la susceptibilité accrue à l'infection chez les 2 patients pourrait refléter la variation dans l'immunocompétence à la fois entre les patients et chez le même individu au fil du temps. La surexpression du gène <i>IRAK1</i> peut jouer un rôle dans la susceptibilité accrue aux infections liées à certaines bactéries pyogènes. |
| Vandewalle <i>et al.</i> ,   | Rapporter le cas de   | Faible                         | 4 familles   | Etude clinique et   | Caractéristiques des  | Toutes les duplications commencent en   |

Argumentaire - PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 3. Etudes cliniques  |   |                                |  |  |  |  |
|--|---|--------------------------------|--|--|--|--|
| Auteur, année, référence, pays   | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve | Population   | Intervention   | Critères de jugement   | Résultats et signification   |
| Am J Hum Genet<br>2009;85(6):809-22.<br>Belgique                                     | patients porteurs d'une <i>MECP2dup</i> avec DI liée à l'X et rechercher une corrélation génotype-phénotype   |                                |  | moléculaire  | duplications : taille, positions par rapport aux LCR-K1 et LCR-L2, bornes, contenu en gène | amont de LCR-K1 et se terminent en aval de LCR-L2. Les duplications incluent 18 gènes dont <i>RPL10</i> , <i>ATP6AP1</i> et <i>GDI1</i> . <i>GDI1</i> est le candidat le plus probable pour expliquer la DI car son nombre de copies est en corrélation avec la sévérité du phénotype : dupliqué chez une famille avec DI modérée isolée, tripliqué chez 2 patients avec DI modérée et signes associés, et présent en 5 exemplaires dans une famille avec une DI syndromique sévère. |
| Clayton-Smith <i>et al.</i> ,<br>Eur J Hum Genet<br>2009;17(4):434-43.<br>Angleterre | Décrire le phénotype de patients avec <i>MECP2dupS</i> et de patients avec duplication n'impliquant que le gène <i>FLNA</i> afin de déterminer s'il existe une corrélation génotype-phénotype | Faible                         | 16 patients porteurs d'une <i>MECP2dup</i> , provenant de 8 familles | Etude clinique et moléculaire par MLPA et ACPA                   | Description du phénotype clinique dont la dysmorphie                                       | Ces patients partagent des éléments de dysmorphie faciale communs. Bien que les duplications Xq28 contiennent, pour la plupart, plusieurs gènes, les auteurs suggèrent que c'est l'implication du gène <i>FLNA</i> qui semble être responsable de la présence d'une pseudo-obstruction intestinale chez ces patients.  |
| Echenne <i>et al.</i> ,<br>Pediatr Neurol<br>2009;41(3):187-91<br>France             | Décrire le phénotype clinique, EEG et IRM de 5 patients atteints de <i>MECP2dupS</i>  | Modéré                         | 5 patients porteurs d'une <i>MECP2dup</i> provenant de 2 familles    | Etude clinique, neuro-radiologique et moléculaire (ACPA)         |  | Des crises épileptiques fréquentes de type myoclonono-astatique ont été observées chez ces patients, associées à un ralentissement de l'activité EEG de fond, plutôt qu'aux pointes-ondes généralisées ou aux ondes polyphasiques habituellement observées dans ce type de crises. Des anomalies cérébrales ont été observées à l'IRM et étaient inconstantes et non spécifiques mais pourraient néanmoins aider au diagnostic de cette pathologie génétique.                        |
| Ramocki <i>et al.</i> ,<br>Ann Neurol<br>2009;66(6): 771–782                         | Caractériser le phénotype clinique et neuropsychiatrique des  | Modéré                         | 8 familles (9 garçons et 9 filles porteurs d'une <i>MECP2dup</i> )   | Etude clinique, EEG, et neuropsychologique, échelle diagnostique | Degré de sévérité de la DI, présence ou non de troubles                                    | Tous les garçons présentaient une DI et des troubles autistiques avec langage expressif pauvre, évitement du regard,   |



Argumentaire - PNDIS « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 3. Etudes cliniques                                     |   |                                |  |  |  |   |
|---|---|--------------------------------|--|--|--|---|
| Auteur, année, référence, pays                                  | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve | Population   | Intervention   | Critères de jugement   | Résultats et signification  |
| Etats-Unis  | garçons atteints et des filles porteuses. Discuter une corrélation génotype-phénotype                                       |                                |  | pour l'autisme. ACPA, XI, étude de l'ARN et western blot | autistiques, niveau de langage. Profil neuro-psychologique des garçons atteints et des filles porteuses                | comportements répétitifs, anxiété et socialisation atypique. Certaines femmes porteuses ont des symptômes psychiatriques, y compris une anxiété généralisée, dépression et compulsions précédant la naissance de leurs enfants, malgré un biais total de l'XI et des taux d'ARN normaux dans le sang. La plupart des signes des garçons atteints sont probablement dus à l'implication de <i>MECP2</i> et <i>IRAK1</i> . Les phénotypes observés chez les femmes porteuses peuvent être secondaires à des modifications de dosage tissu-spécifique et nécessitent une étude plus approfondie. |
| Kirk <i>et al.</i> , Clin Genet 2009: 75: 301-303<br>Singapour  | Rapporter deux familles supplémentaires avec <i>MECP2dup</i> , élargie le phénotype et réduire la région critique minimale. | Faible                         | Identification d'une <i>MECP2dup</i> chez 2 patients parmi 45 patients avec histoire compatible avec une DI liée à l'X | Etude clinique et moléculaire (qPCR, MLPA, XI), IRM      | Identification et caractérisation des CNV identifiés, étude du phénotype et du profil de l'XI, étude neuroradiologique | La mère du patient 1, porteuse de la duplication a présenté plusieurs AVC ischémiques et son frère atteint présentait une régression neurologique. Le patient 2 présentait une duplication excluant <i>L1CAM</i> et <i>FLNA</i> , suggérant que la duplication du gène <i>MECP2</i> est principalement à l'origine du phénotype.  |
| Campos <i>et al.</i> , J Mol Neurosci 2010;41:105-109<br>Brésil | Déterminer la fréquence du <i>MECP2dupS</i> dans une population de patients brésiliens avec DI                              | Faible                         | Identification d'une <i>MECP2dup</i> chez 3 patients parmi 145 patients avec DI inexplicquée                           | qPCR, études d'expression                                |  | L'analyse de marqueurs entourant <i>MECP2</i> a montré que les duplications observées sont non-récurrentes. Les études d'expression chez 2/3 patients ont révélé une surexpression de <i>MECP2</i> par rapport aux contrôles. Ces résultats confirment que la surexpression de <i>MECP2</i> causée par ces duplications est une cause relativement fréquente de DI chez les garçons, soulignant l'importance de l'étude du dosage de <i>MECP2</i> dans leur bilan diagnostique.   |

Argumentaire - PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 3. Etudes cliniques   |   |                                |  |  |   |   |
|---|---|--------------------------------|--|--|---|---|
| Auteur, année, référence, pays  | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve | Population   | Intervention                                   | Critères de jugement  | Résultats et signification  |
| Honda <i>et al.</i> ,<br>J Hum Genet.<br>2010;55(9):590-9<br>Japon              | Déterminer la fréquence du MECP2dupS dans une population de patients avec DI  | Faible                         | 144 familles avec DI   | Etude par ACPA de 144 familles avec DI         | Identification et caractérisation des CNV identifiés        | Une MECP2dup était identifiée chez 3/144 familles soit 2.1%. Ces patients avaient un phénotype commun incluant une DI sévère, une hypotonie, une absence de langage et des infections respiratoires récurrentes. La taille des duplications et le contenu gènes différaient parmi les trois familles. La plus petite région commune s'étendait sur 437 kb et contenait 13 gènes dont <i>L1CAM</i> et <i>MECP2</i> . |
| Xi <i>et al.</i> ,<br>J Child Neurol<br>2011;26(5):570-3                        | Evaluer le lien entre autisme et MECP2dup   | Modéré                         | 82 patients avec autisme ayant bénéficié d'une qPCR à la recherche d'une MECP2dup  | Etude moléculaire                              | Présence d'une MECP2dup                                     | Aucune MECP2dup n'a été observée chez ces patients. Les auteurs considèrent que la MECP2dup n'a pas d'effet majeur sur la susceptibilité à l'autisme. La réplication des études dans un échantillon de grande taille et un sous-groupe d'autistes bien caractérisés est justifiée pour identifier davantage l'association de la MECP2dup avec l'autisme.  |
| Grasshoff <i>et al.</i> ,<br>Eur J Hum Genet<br>2011;19(5):507-12.<br>Allemagne | Rapporter le cas de patientes porteuses d'une MECP2dup et symptomatiques  | Faible                         | 2 filles porteuses d'une MECP2dup <i>de novo</i> et présentant une DI modérée  | Etude clinique et moléculaire (ACPA, MLPA, XI) | Signes cliniques, étude de l'XI                             | Chez les deux patientes, la duplication, <i>de novo</i> , s'est produite sur l'allèle paternel, avec un profil d'XI aléatoire, qui peut être considéré comme l'explication du phénotype. Le phénotype chez les filles porteuses pourrait être limité à une DI non spécifique légère à modérée avec des signes neurologiques au début de l'âge adulte.   |
| Yang <i>et al.</i> ,<br>Sci Transl Med<br>2012;163ra158<br>Etas-Unis            | Etudier le statut immunologique de patients avec MECP2dupS dans le but d'expliquer la susceptibilité aux infections respiratoires | Faible                         | 10 enfants atteints dont 9 ont présenté des infections respiratoires répétées menant à des hospitalisations et 27 patients | Etude clinique et immunologique rétrospective  | Bilan immunitaire dont dosage pondéral des immunoglobulines | Les taux d'IgG, IGM et IgE et IgA étaient normaux en dehors de taux d'IgA légèrement abaissés chez 2 patients. D'autres anomalies ont été observées comprenant des taux abaissés de lymphocytes T mémoire, et B et de natural killers. Des anomalies de sécrétions  |

Argumentaire - PND5 « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 3. Etudes cliniques   |  |                                |   |   |   |   |
|---|--|--------------------------------|---|---|---|---|
| Auteur, année, référence, pays  | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve | Population  | Intervention  | Critères de jugement  | Résultats et signification  |
|   |  |                                | MECP2DS sans infection  |   |   | d'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) par les lymphocytes TH1 sont également présentes. Ceci serait dû au fait que lorsqu'elle est surexprimée, la protéine MeCP2 empêche la transcription d' <i>IFNG</i> probablement en séquestrant son locus.  |
| Peters <i>et al.</i> , Autism Res 2013A;6(1):42-50 Etats-Unis             | Etudier le comportement des patients avec MECP2dupS et le comparer à celui des patients avec autisme idiopathique    | Modéré                         | Ont comparé 10 garçons atteints de MECP2dupS (âge : 3 à 10 ans) à un groupe de 9 garçons sans langage atteints de TSA idiopathique matchés pour l'âge civil et l'âge mental | Etude clinique (échelle ADOS)   | Etude comportementale avec un focus sur l'affect social ( $\gamma$ compris la communication et l'interaction sociale réciproque) et les comportements répétitifs. | La majorité des garçons atteints de MECP2dupS ont des déficits dans l'affect social (moins que les TSA idiopathiques) et une sévérité similaire dans les comportements restreints/répétitifs. Dans le groupe de MECP2dupS, la taille de la duplication n'est pas corrélée à des différences de sévérité clinique. L'hyposensibilité à la douleur / température font partie du phénotype du syndrome. Ces résultats illustrent que la surexpression de <i>MECP2</i> est associée aux principales caractéristiques des TSA. |
| Peters <i>et al.</i> , J Autism Dev Disord 2013B ;43:2484–2490 Etats-Unis | Déterminer la fréquence, le timing et les caractéristiques de la régression développementale dans le MECP2dupS       | Faible                         | 17 patients porteurs d'une MECP2dup   | Etude clinique, évaluations psychologiques, recherche de corrélation entre taille de la duplication et la survenue d'une régression | Questionnaires complétés par les parents  | 8/17 garçons ont présenté une régression langagière, tandis que 7/17 ont montré une régression dans d'autres domaines de compétence qui coïncidaient avec le début de l'épilepsie et était associée à un diagnostic antérieur d'autisme chez 6/7 patients. La régression n'était pas associée avec la taille de la duplication.   |
| Philippe <i>et al.</i> , Eur J Hum Genet 2013;21(2):195-9 France          | Démontrer un lien entre les anomalies de la SB observées dans le MECP2dupS et une anomalie de la voie NF- $\kappa$ B | Modéré                         | 5 patients atteints de MECP2dupS dont 3 ont des anomalies de la SB à l'IRM cérébrale  | Etude neuro-radiologique et cytomoléculaire (ACPA, FISH)  | Présence ou non du gène <i>IKBKG</i> dans les duplications des patients avec anomalies de la SB   | Les analyses par ACPA et FISH ont démontré que les anomalies cérébrales sont corrélées avec des copies supplémentaires de <i>IKBKG</i> , gène codant pour un régulateur clé de l'activation de NF- $\kappa$ B. Des analyses de RT-PCR démontrent que la surexpression   |

Argumentaire - PND5 « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 3. Etudes cliniques   |  |                                |   |  |  |   |
|---|--|--------------------------------|---|--|--|---|
| Auteur, année, référence, pays  | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve | Population  | Intervention                             | Critères de jugement   | Résultats et signification  |
|   |  |                                |   |  |  | d' <i>IKBKG</i> provoque une signalisation NF-κB altérée dans les fibroblastes cutanés dérivés de patients présentant des anomalies de la SB. Ces données confirment le rôle de la signalisation de NF-κB pour la formation normale de myéline du système nerveux central.  |
| Shimada <i>et al.</i> ,<br>Brain Dev<br>2013;35(5):411-9<br>Japon                         | Déterminer la fréquence du MECP2dupS dans une population de patients avec DI | Faible                         | Identification d'une MECP2dup chez 3 patients et une patiente parmi 700 patients avec DI inexplicée | Etude par ACPA de 700 patients avec DI   | Identification et caractérisation des CNV identifiés, étude du phénotype et de l'XI, étude neuroradiologique | Les caractéristiques phénotypiques des 4 patients étaient compatibles avec le MECP2dupS. Le profil d'XI chez la patiente a identifié un biais avec activation préférentielle du chromosome X contenant la MECP2dup. Sa mère, asymptomatique, possédait le même MECP2dup et un profil d'XI aléatoire. L'IRM cérébrale a révélé des lésions kystiques péri-ventriculaires chez les quatre patients. Cette étude suggère des implications cliniques de la MECP2dup également chez les femmes avec une DI inexplicée. |
| Scott Schwoerer <i>et al.</i> ,<br>Am J Med Genet A<br>2014;164A(4):1029-34<br>Etats-Unis | Rapporter le cas de filles porteuses d'une MECP2dup avec phénotype sévère    | Modéré                         | 2 sœurs jumelles avec DI sévère porteuses d'une MECP2dup héritée de leur mère                       | Etude clinique et moléculaire (ACPA, XI) | Signes cliniques morphologiques et neuro-psychiatriques, étude de l'XI                                       | Les sœurs jumelles, présumées monozygotes, présentaient un retard de développement (plus sévère chez l'une des deux) et une épilepsie. La duplication a été retrouvée chez la mère, qui présente une DI légère et d'une dépression. L'étude du profil d'XI montrait un biais important chez la mère, mais n'était pas informative chez les sœurs. Ces résultats confirment la variabilité de la sévérité du phénotype chez les filles atteintes.  |
| Fieremans <i>et al.</i> ,<br>Hum Genet 2014<br>133:1359–1367                              | Rapporter le cas de patientes porteuses d'une MECP2dup et                    | Faible                         | 2 filles porteuses d'une MECP2dup de novo et présentant   | Etude clinique                           | Sévérité de l'atteinte clinique, recherche d'un second   | Les 2 patientes présentaient un biais complet d'inactivation de l'X avec une augmentation significative de l'expression   |

Argumentaire - PNDP « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 3. Etudes cliniques                                    |   |                                |   |   |  |  |
|--|---|--------------------------------|---|---|--|--|
| Auteur, année, référence, pays                                 | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve | Population  | Intervention  | Critères de jugement   | Résultats et signification   |
| Belgique   | symptomatiques  |                                | une DI modérée à sévère et autres signes cliniques  |   | événement en ACPA et séquençage de l'exome   | de l'ARNm de <i>MECP2</i> . N'ont pas identifié de second événement par ACPA ou séquençage de l'exome. Soulignent l'importance d'étudier quantitativement <i>MECP2</i> chez les filles avec DI.  |
| Caumes <i>et al.</i> , Eur J Paediatr Neurol 2014;18(4):475-81 | Décrire les données électro-cliniques chez des patients avec <i>MECP2dupS</i> , affiner le phénotype et l'évolution de l'épilepsie dans ce syndrome | Modéré                         | 8 patients porteurs d'une <i>MECP2dup</i> et épileptiques   | Etude électro-clinique avant et après le début de l'épilepsie | Age de début de l'épilepsie, type de crises, caractéristiques EEG, caractère pharmaco-résistant ou sensible de l'épilepsie | L'âge moyen de début de l'épilepsie était de 6 ans (2,5-17 ans). La moitié des patients présentait des spasmes tardifs, et les autres une épilepsie focale, ou généralisée non classée. Avant l'apparition des crises, les EEG étaient anormaux chez tous les patients (ralentissement de l'arrière-plan ou fond normal avec des activités rapides). Six patients sur 8 ont évolué vers une épilepsie pharmaco-résistante. Aucun phénotype électroclinique spécifique n'apparaissait, probablement en raison de l'hétérogénéité génétique du syndrome.                                       |
| Nascimento <i>et al.</i> , Seizure 2014;23(5):405-7<br>Brésil  | Discuter l'intérêt de la stimulation électrique intra-crânienne dans le traitement de l'épilepsie chez les patients avec <i>MECP2dup</i>            | Faible                         | 1 patient de 35 ans porteur d'une <i>MECP2dup</i> et épileptique ayant bénéficié de ce traitement à l'âge de 20 ans | Etude electro-clinique  | Fréquence et durée des crises  | La fréquence des crises convulsives est passée de 125/mois avant l'implantation à 60/ mois un an après et de 4-5 par jour à 2-3 par semaine après 2 ans de suivi. Cette réduction a permis au patient d'avoir des périodes de 1 ou 2 jours sans crises, ce qui était considéré comme une amélioration significative pour lui et ses soignants. La réduction de la fréquence des crises a été maintenue au fil des ans. Cependant, l'efficacité de ce traitement dépend du type d'épilepsie et devrait ainsi être indiqué que chez un sous- groupe de patients atteints de <i>MECP2dupS</i> . |
| Novara <i>et al.</i> , Mol Cytogenet                           | Rapporter les caractéristiques  | Faible                         | 3 filles porteuses d'une <i>MECP2dup</i>  | Etude clinique  | Signes cliniques   | Une DI légère à modérée ainsi que des difficultés d'apprentissage et un retard de  |

Argumentaire - PNDIS « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 3. Etudes cliniques  |   |                                |  |                       |  |  |
|--|---|--------------------------------|--|-----------------------|--|--|
| Auteur, année, référence, pays   | Objectif  | Méthodologie, niveau de preuve | Population   | Intervention          | Critères de jugement                       | Résultats et signification   |
| 2014;28;7(1):10.<br>Italie   | cliniques de 3 patientes adolescentes et adultes avec <i>MECP2dup</i> de tailles variables et revue de la littérature                       |                                |  |                       |  | langage étaient évidents chez chacune des 3 patientes. De plus, des caractéristiques comportementales précoces inadaptées suivies de difficultés persistantes dans les domaines sociaux et de la communication, ainsi que la survenue de troubles psychiatriques légers, étaient notées chez ces trois patientes.  |
| Tarquinio <i>et al.</i> ,<br>Pediatr Neurol<br>2015;53(5):402-11<br>Etats-Unis | Etudier la survie et les facteurs de risque de décès précoce des patients avec anomalies du gène <i>MECP2</i> y compris le <i>MECP2dupS</i> | Modéré                         | Données concernant 1189 patients avec anomalies de <i>MECP2</i> issues de la Rett Syndrome Natural History study, de 2006 à 2015 | Etude épidémiologique | Age de décès                               | Première étude relatant la survie des patients avec <i>MECP2dupS</i> . Durant la période de suivi de 9 ans, parmi les 28 garçons avec <i>MECP2dupS</i> , 2 sont décédés, de cause non-déterminée, et aucune fille parmi les 8 porteuses d'une <i>MECP2dup</i> n'est décédée. Les 26 autres patients sont entrés dans leur 3 <sup>ème</sup> décennie.   |
| Yi <i>et al.</i> ,<br>Eur J Med Genet<br>2016;59(6-7):347-53<br>Chine          | Présenter une revue clinique de 16 patients chinois avec <i>MECP2dupS</i>   | Faible                         | 16 nouveaux cas provenant d'une famille, incluant une fille  | Etude clinique        | Caractéristiques cliniques et moléculaires | Première grande cohorte de patients chinois avec <i>MECP2dupS</i> . Affiner la description clinique. La moitié des points de cassure distaux étaient compris dans une région de 215 kb située entre les LCR JA, JB, JC et K1 et K2. Un calcul rénal néonatal, la fermeture prématurée de la fontanelle et une séquestration pulmonaire ont été rapportés pour la première fois dans ce syndrome. Cependant, il était difficile de distinguer si ces patients représentaient des cas uniques ou si ces phénotypes peuvent être considérés comme faisant partie du syndrome. |
| Signorini <i>et al.</i> ,<br>PLoS One<br>2016 ;1;11(3):e0150101                | Etudier le stress oxydatif (SO) chez les patients avec <i>MECP2dupS</i>   |                                | 6 patients <i>MECP2dupS</i> comparés à 24 patientes avec   |                       |  | Les patients atteints de <i>MECP2dupS</i> ont montré des niveaux de marqueurs de stress oxydatif (SO) augmentés comparativement aux contrôles. Ces augmentations étaient   |

Argumentaire - PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 3. Etudes cliniques   |  |                                |  |                               |                                   |   |
|---|--|--------------------------------|--|-------------------------------|-----------------------------------|---|
| Auteur, année, référence, pays  | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve | Population   | Intervention                  | Critères de jugement              | Résultats et signification  |
|   |  |                                | syndrome de Rett et 12 contrôles   |                               |                                   | similaires à celles observées chez les patientes avec syndrome de Rett et étaient significativement corrélées avec la taille de la région dupliquée. Ces données indiquent qu'un déséquilibre de <i>MECP2</i> , en raison d'une mutation perte de fonction ou gain de fonction comme dans les <i>MECP2dup</i> , conduit à des phénotypes similaires en termes de statut de SO, apportant ainsi de nouvelles preuves sur la relation entre SO et <i>MECP2</i> .  |
| Peters <i>et al.</i> ,<br>J Child Neurol<br>2016;31(2): 159–163<br>Etats-Unis                     | Etudier la relation entre taux salivaire diurne de cortisol et régression neurologique chez les patients <i>MECP2dupS</i>                | Faible                         | 4 patients avec régression neurologique et 4 patients sans régression (âge : 3 ans-22 ans) | Etude biologique              | Dosage du taux de cortisol diurne | La sécrétion diurne de cortisol ne suivait pas un rythme circadien chez les patients avec régression et leurs profils étaient plus plats au long de la journée. En revanche, les patients sans régression ont montré un taux de cortisol plus élevé le matin et des diminutions linéaires tout au long de la journée. Cette étude est la 1 <sup>ère</sup> à suggérer un lien entre le rythme de sécrétion de cortisol diurne atypique et la régression dans le <i>MECP2dupS</i> . Ces résultats pourraient avoir des implications pour le traitement. |
| San Antonio-Arce <i>et al.</i> ,<br>Child Neurol Open<br>2016;4;3:2329048X166<br>30673<br>Espagne | Présenter les données cliniques et moléculaires de 3 filles atteintes de <i>MECP2dupS</i> pour démontrer leur large spectre phénotypique | Faible                         | 3 patientes porteuses d'une <i>MECP2dup</i> de novo  | Etude clinique et moléculaire | Etude phénotypique, étude de l'XI | La patiente 1 présente une DI sévère et les patientes 2 et 3 présentent un retard de développement léger avec difficultés d'apprentissages, difficultés attentionnelles et un profil d'XI aléatoire (55%-45%). Les auteurs discutent les différentes hypothèses pouvant expliquer l'existence d'un phénotype chez les filles atteintes et la variabilité de ce dernier. Ils soulignent l'importance de l'analyse quantitative de  |

Argumentaire - PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 3. Etudes cliniques  |  |                                |  |  |  |  |
|--|--|--------------------------------|--|--|--|--|
| Auteur, année, référence, pays   | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve | Population   | Intervention                           | Critères de jugement   | Résultats et signification   |
|  |  |                                |  |  |  | <i>MECP2</i> chez les filles avec DI et posent la question de l'indication chez les filles aux performances intellectuelles limites basse / avec difficultés d'apprentissage.  |
| El Chehadeh <i>et al.</i> ,<br>Am J Med Genet A<br>2016;170A(1):116-29<br>France | Décrire les données d'IRM cérébrales de 30 patients avec <i>MECP2dupS</i> à la recherche d'anomalies récurrentes et rechercher une corrélation avec les tailles et contenus en gène des duplications | Modéré                         | 30 patients français porteurs d'une <i>MECP2dup</i>  | Etude neuroradiologique et moléculaire | Analyse standardisée à la recherche d'anomalies cérébrales récurrentes   | Les patients avec <i>MECP2dupS</i> partagent certaines anomalies cérébrales similaires mais non spécifiques telles que : anomalies du corps calleux (n=20), diminution du volume de SB (n=12), dilatation ventriculaire (DV) (n=9), hypersignaux de la SB périventriculaire postérieure (n=6), hypoplasie vermiennne (n=5). Parmi les 9 patients avec DV, 6 avaient une duplication impliquant le gène <i>L1CAM</i> . Il n'a pas pu être démontré de relation entre la présence d'hétérotopies nodulaires, DV, anomalies de la SB et présence dans la duplication des gènes <i>FLNA</i> , <i>L1CAM</i> , et <i>IKBKG</i> , respectivement.                                       |
| Lim <i>et al.</i> ,<br>Clin Genet<br>2017;91(4):557-563<br>Australie             | Etudier les caractéristiques périnatales, le développement durant la petite enfance et les comorbidités dans le but d'étendre la description phénotypique du <i>MECP2dupS</i>                        | Modéré                         | Données concernant 56 patients (49 garçons, 7 filles) avec <i>MECP2dupS</i> issues de la base de données interRett (âge moyen : 7.9 ans) | Etude clinique rétrospective           | Données périnatales, acquisitions psychomotrices et du langage, comportement, fréquences des infections et de l'épilepsie, de la scoliose et des problèmes digestifs | Moins d'un tiers (29%) des patients avait acquis la marche. La régression du langage a été signalée chez 34% des patients. Plus de la moitié (55%) a été hospitalisée pour des infections respiratoires dans les 2 premières années de vie. Moins de la moitié (44%) avait des convulsions, quotidiennes chez la moitié d'entre eux. La majorité (89%) avait des problèmes gastro-intestinaux et 1/3 a eu une pose de gastrostomie. Une baisse de la sensibilité à la douleur était notée chez 50%. Alors que les études ont fait allusion à un risque important de la mortalité précoce, il n'y a pas suffisamment de preuves pour fournir une estimation de l'espérance de vie |



Argumentaire - PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 3. Etudes cliniques  |  |                                |   |   |  |  |
|--|--|--------------------------------|---|---|--|--|
| Auteur, année, référence, pays   | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve | Population  | Intervention  | Critères de jugement   | Résultats et signification   |
|  |  |                                |   |   |  | pour ces patients.   |
| Tsuji-Hosokawa <i>et al.</i> ,<br>Horm Res Paediatr<br>2017;87(4):271-276<br>Japon | Rapporter un cas de MECP2dupS avec puberté précoce   | Faible                         | 1 patient âgé de 6 ans avec DI sévère et puberté précoce avec accélération de la croissance staturale | Etude clinique, bilan hormonal, âge osseux                                | Description clinique et des anomalies hormonales   | Le taux de testostérone de base était augmenté et le taux de LH et FSH augmentaient après un test à la LHRH, en faveur d'une puberté précoce dépendante des gonadotrophines (GDPP). La puberté précoce est souvent un processus central bénin chez les filles, mais elle est rarement idiopathique chez les garçons. Le présent cas soulève la possibilité que GDPP soit une nouvelle caractéristique clinique du MECP2dupS.   |
| Miguet <i>et al.</i> ,<br>J Med Genet<br>2018; 55: 359-371<br>France               | Affiner la description phénotypique de ce syndrome, avec un focus sur les caractéristiques neuro-orthopédiques | Modéré                         | Données cliniques concernant 59 patients français (âge moyen : 11,7 ans)                              | Etude clinique, recueil de données standardisé, analyse des photographies | Fréquences des comorbidités déjà décrites. Description fine de la dysmorphie faciale, des caractéristiques morphologies (habitus, extrémités), des signes cutanés et neuro-orthopédiques | La majorité des patients présentent une dysmorphie faciale similaire, évoluent avec l'âge. Description de signes encore peu rapportés : livedo des membres, doigts effilés, petits pieds et troubles vasomoteurs des extrémités. 21% des patients n'ont pas acquis la marche. Chez les patients marchants, la spasticité des membres inférieurs conduisait à un habitus singulier avec flexion des genoux, élargissement du polygone de sustentation et démarche pseudo-ataxique. L'hypertension pulmonaire est apparue comme une cause de décès précoce chez certains patients bien qu'elle n'avait pas pu être bien caractérisée. Ceci suggère que ces patients devraient bénéficier d'une évaluation cardiaque régulière et d'une orientation vers un centre expert dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire afin de bien définir la cause, la sévérité et la prise en charge multidisciplinaire de ces |

Argumentaire - PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

| Tableau 3. Etudes cliniques   |  |                                |  |  |  |  |
|---|--|--------------------------------|--|--|--|--|
| Auteur, année, référence, pays  | Objectif   | Méthodologie, niveau de preuve | Population   | Intervention                           | Critères de jugement                                     | Résultats et signification   |
|   |  |                                |  |  |  | complications.<br>1/3 des patients avaient une perte de l'audition, qui doit être également dépistée.  |
| Bauer <i>et al.</i> ,<br>Pediatr Infect Dis J<br>2018;37:466–468<br>Allemagne | Décrire l'intérêt de l'antibioprophylaxie dans la prévention des infections respiratoires chez un patient atteint de MECP2dupS | Faible                         | 1 patient atteint âgé de 20 ans avec déficit immunitaire et infections respiratoires récurrentes | Evaluation clinique, bilan immunitaire | Fièvre, expectorations purulentes, auscultation anormale | Les auteurs ont observé une forte corrélation négative entre l'utilisation combinée d'une antibioprophylaxie par lévofloxacine et céfuroxime, la substitution d'immunoglobulines et des mesures d'accompagnement, et la survenue d'infections respiratoires chez leur patient. |

## 2 Argumentaire sur les recommandations suivant les signes cliniques

### 2.1 Incidence/prévalence de la maladie

Aucune étude épidémiologique n'est disponible dans la littérature, permettant de définir avec précision l'incidence ou la prévalence du MECP2dupS. Néanmoins, la prévalence a été estimée à environ 1 à 2 % des déficiences intellectuelles liées à l'X (DILX) [Lugtenberg *et al.*, 2009]. Dans une étude de 122 patients avec DI adressés spécifiquement pour une étude du gène *MECP2* du fait de leur phénotype, Del Gaudio et collaborateurs ont identifié une MECP2dup chez 2 patients (1.6%) [Del Gaudio *et al.*, 2006]. Parmi 173 patients avec DI, Honda *et al.*, ont identifié une MECP2dup chez 4 familles (2.3%) [Honda *et al.*, 2012].

Quelques données de fréquence peuvent être citées :

- Plus de 230 patients ont été rapportés dans la littérature médicale [Van Esch 2012 ; Lim *et al.* 2017 ; Miguet *et al.*, 2018], dont plus de 60 de patients français [Echenne *et al.*, 2009 ; Miguet *et al.*, 2018] ;
- Environ 110 patients (deux sexes confondus) diagnostiqués et recensés en France en 2016 (chiffre sous-évalué car certains patients ne sont pas encore diagnostiqués et d'autres sont diagnostiqués mais n'ont pas été recensés) [données non-publiées].

### 2.2 Signes cliniques de la maladie

Le MECP2dupS est caractérisé par une hétérogénéité génétique, liée en partie au fait qu'il n'existe pas une seule duplication récurrente mais de nombreuses duplications de tailles variables, impliquant au minimum le gène *MECP2* mais également d'autres gènes contigus, y compris des gènes associés à la DI tels que *SLC6A8* (MIM 300036), *L1CAM* (MIM308840), *FLNA* (MIM 300017) et *GDI1* (MIM 300104), qui sont respectivement responsables d'un déficit de transporteur en créatine, d'une hydrocéphalie avec sténose de l'aqueduc de Sylvius, et de plusieurs phénotypes incluant l'hétérotopie nodulaire périventriculaire isolée et la DI non-syndromique liée à l'X.

Il est bien établi aujourd'hui que, malgré l'implication de plusieurs autres gènes de DI dans les duplications, c'est la surexpression de *MECP2* (décrite également comme une « augmentation de dosage de *MECP2* » dans la littérature) qui explique majoritairement le phénotype neurologique sévère de ces patients [Bauters *et al.*, 2008; Van Esch *et al.*, 2011].

Il a été suggéré que cette différence de taille des duplications pouvait expliquer des différences dans le phénotype chez certains patients mais cela n'a jamais pu être prouvé [Ramocki *et al.*, 2009 ; Bauters *et al.*, 2008]. A ce jour, le degré de sévérité du phénotype n'a notamment jamais pu être clairement corrélé à la taille des duplications, puisque certains patients avec de petites duplications, n'impliquant que *MECP2* et *IRAK1* présentent une DI sévère sans langage, avec régression et une épilepsie pharmaco-résistante [del gaudio *et al.*, 2006 ; Kirk *et al.*, 2009 ; Velinov *et al.*, 2009 ; Lugtenberg *et al.*, 2009 ; Shimada *et al.*, 2013b].

Malgré cette hétérogénéité génétique, le MECP2dupS est relativement homogène sur le plan clinique. Van Esch et collaborateurs décrivaient en 2011 le phénotype d'une série de 129 patients atteints de MECP2dupS et concluaient qu'il s'agissait d'un syndrome au phénotype « reconnaissable » [Van Esch *et al.* ; 2011].

Les manifestations cliniques comprennent :

- **des difficultés en période néonatale.** En moyenne, les enfants atteints de MECP2dupS naissent à terme (moyenne 39 SA – 35 à 41 SA) et avec des mensurations de naissance normales. En période néonatale, environ 20% d'entre eux nécessiteront une hospitalisation en néonatalogie ou en unité de soins intensifs. Par la suite, environ la moitié développera des complications dans le 1<sup>er</sup> mois de vie, à type d'hypotonie, de difficultés alimentaires ou d'infections [Van Esch *et al.*, 2011 ; Miguet *et al.*, 2018].

- **une hypotonie précoce et un retard de développement** est constaté dès la première année de vie chez l'ensemble des patients, concernant toutes les étapes du développement [Van Esch *et al.*, 2011 ; Lim *et al.*, 2017 ; Miguet *et al.*, 2018]:
  - ▶ 65 à 98% des patients présentent une hypotonie précoce.
  - ▶ Plus de 90% acquièrent la station assise autonome, vers l'âge de 12 mois pour environ la moitié des patients.
  - ▶ 30 à 79 % des patients, selon les séries, acquièrent la marche autonome sans aide. Cette dernière est retardée avec un âge moyen d'acquisition à 3.6 ans (1.8 à 5.4 ans) [Van Esch *et al.*, 2011 ; Lim *et al.*, 2017 ; Miguet *et al.*, 2018].
  - ▶ Le langage est sévèrement retardé. Si environ 80% des patients acquièrent les premières étapes du langage (jargon, babillage), environ 56% des patients n'acquerront finalement pas de langage ; 35% exprimeront quelques mots et 7 % uniquement des vocalises. De plus, une régression du langage est observée chez environ la moitié des patients à l'âge de 5 ans [Lim *et al.*, 2017]. Cependant, environ 72% des parents et soignants décrivent que ces derniers utilisent un mode de communication non verbal, tel que le regard, les gestes corporels et les expressions faciales [Lim *et al.*, 2017]. Par ailleurs, il a été observé que pour quelques patients bénéficiant de stimulations familiales et paramédicales très actives et de différentes rééducations, une stratégie de communication avait pu être élaborée, incluant l'utilisation de pictogrammes, notamment [Miguet *et al.*, 2018].
  - ▶ Une minorité de patients (environ 10% selon les séries) acquièrent la propreté mais certains d'entre eux perdent également cette acquisition [Miguet *et al.*, 2018].
  - ▶ Une déficience intellectuelle, le plus souvent sévère, est observée chez tous les patients. L'autonomie est très pauvre mais les compétences d'interactions sociales, bien qu'altérées, semblent moins atteintes.
- **des manifestations neurologiques et comportementales:**
  - ▶ Une épilepsie est fréquente et atteint 33 à 65 % des patients, avec un âge moyen d'apparition entre 6 et 7.4 ans [Friez *et al.*, 2006 ; Smyk *et al.*, 2008 ; Van Esch *et al.*, 2011 ; Caumes *et al.*, 2014 ; Miguet *et al.*, 2018]. Ce chiffre est probablement sous-estimé puisque les patients étudiés sont majoritairement des enfants, d'âge inférieur à 10 ans, alors que la fréquence de l'épilepsie augmente avec l'âge [Lim *et al.*, 2017]. L'incidence varie entre les études, probablement du fait d'un âge à l'inclusion qui diffère selon les études, associé au fait que l'âge d'apparition de l'épilepsie est assez variable chez ces patients. En se basant sur leur étude longitudinale, Lim et collaborateurs estiment que la moitié des patients aura développé une épilepsie à l'âge de 9 ans, et que les trois quarts seront épileptiques à l'âge adulte [Lim *et al.*, 2017]. Cette épilepsie est pharmaco-résistante dans plus de la moitié des cas (62 à 80%). Le type d'épilepsie est hétérogène, incluant différents types, y compris chez un même patient : tonico-clonique généralisée (majoritairement), absences, partielles complexes, atoniques et myocloniques [Echenne *et al.*, 2009 ; Van Esch *et al.*, 2011 ; Vignoli *et al.*, 2012 ; Lim *et al.*, 2017 ; Miguet *et al.*, 2018]. Les crises sont souvent pluriquotidiennes, conduisant certains parents à faire porter un casque de protection à leur enfant du fait des chutes induites par les crises et des blessures qui en découlent [Echenne *et al.*, 2009].
  - ▶ Une régression neurologique est observée chez 39 à 41% des patients, le plus fréquemment après l'apparition de l'épilepsie. Il peut être observé une perte de la marche et/ou du langage expressif [Lubs *et al.*, 1999 ; Meins *et al.*, 2005 ; Van Esch *et al.*, 2011 ; Peters *et al.*, 2016 ; Lim *et al.*, 2017 ; Miguet *et al.*, 2018]. Cette régression n'est pas corrélée à la taille des duplications [Peters *et al.*, 2013B] mais est particulièrement fréquente chez les patients dont l'épilepsie est pharmaco-résistante [Peters *et al.*, 2013, Miguet *et al.*, 2018, Van Esch *et al.*, 2011]. Il est important de noter que la fréquence de la régression neurologique chez ces patients est probablement sous-estimée car elle est majoritairement étudiée chez des enfants or l'épilepsie, et la régression qui peut s'en suivre, peut apparaître à un âge plus avancé [Prescott *et al.*, 2013].
  - ▶ Des mouvements stéréotypés, notamment des mains, sont très fréquents (25 à 89%). Ils consistent en divers mouvements, à type de frottement, d'essorage, de battement (flapping), de serrement. Un bruxisme est également très fréquemment observé (80%) [Ramocki *et al.*, 2009 et 2010 ; Lim *et al.*, 2017 ; Miguet *et al.*, 2018]. Par comparaison au syndrome de Rett typique, dans lequel l'apparition de stéréotypies manuelles précède ou coïncide le plus souvent avec la perte des mouvements intentionnels des mains entre 1 et 4 ans (stade II) et tend à diminuer après l'âge de 10 ans, les stéréotypies chez les patients atteints de MECP2dupS apparaissent généralement à l'âge scolaire et peuvent persister, de manière variable, à l'âge adulte.
  - ▶ Un élargissement du polygone de sustentation menant à une marche instable et à un habitus singulier avec flexion des genoux et du tronc [Velinov *et al.*, 2009 ; Fukushi *et al.*, 2014 ; Miguet *et al.*, 2018]. Cette

démarche instable avec le tronc penché en avant est probablement en partie due à un développement anormal des voies proprioceptives, qui conduit à un déplacement du centre de gravité du corps qui est partiellement compensé par l'attitude de flexion. Les patients avec *MECP2dupS* sont de ce fait souvent décrits comme présentant une démarche spastique et ataxique [Van Esch *et al.*, 2011], cette spasticité ne s'associant pas souvent à un syndrome pyramidal (signe de babinski, réflexes ostéo-tendineux vifs). De ce fait, associé à la fréquente régression neurologique, de nombreux patients utilisent un fauteuil roulant à l'âge adulte. Des injections de toxine botulique ont été préconisées par certains auteurs pour aider les patients à conserver la marche, toujours au cas par cas et après décision collégiale multidisciplinaire [Van Esch *et al.*, 2011].

- ▶ Une apparente diminution de la sensibilité à la douleur est observée chez 50 à 78% des patients [Lim *et al.*, 2017 ; Miguet *et al.*, 2018].
  - ▶ D'autres signes comme des cris lancinants (30%) et des rires nocturnes (19%) ont été décrits par certains auteurs [Lim *et al.*, 2017].
  - ▶ Les patients, selon leur degré d'atteinte intellectuelle, ont un comportement plutôt affable et gai. Un comportement de type autistique a été rapporté chez certains individus comportant un évitement du regard, des stéréotypies, des anomalies des interactions sociales et de la communication [Van Esch *et al.*, 2005 ; del Gaudio *et al.*, 2006 ; Ramocki *et al.*, 2009 ; Budisteanu *et al.*, 2011 ; Cukier *et al.*, 2012 ; Peters *et al.*, 2013 ; Ha *et al.*, 2016]. Cependant, ces données doivent être considérées avec prudence car la majorité des patients n'a pas bénéficié d'évaluations neuropsychologiques et il s'agit le plus souvent d'études rétrospectives.
  - ▶ Des anomalies à l'IRM cérébrales sont fréquentes (environ 90% des patients). Elles sont majoritairement supra-tentorielles et comprennent de manière variable : anomalies du corps calleux (hypoplasique ou complet mais court surtout), diminution du volume de la substance blanche (SB), dilatation des ventricules latéraux, hypersignaux T2 de la SB péri-ventriculaire postérieure, persistance du cavum septum pellucidum, hypoplasie vermienne, retard de myélinisation. Des hétérotopies nodulaires et une dilatation des espaces de Virchow-Robin ont été plus rarement décrites [Meins *et al.*, 2005 ; Friez *et al.*, 2006 ; Echenne *et al.*, 2009 ; Van Esch *et al.*, 2011 ; Honda *et al.*, 2012 ; Philippe *et al.*, 2013 ; Miguet *et al.*, 2018]. Bien que certaines d'entre elles soient observées de manière récurrente chez les patients atteints de *MECP2dupS*, ces anomalies IRM ne sont pas suffisamment spécifiques pour conduire à évoquer le diagnostic à elles seules. Par ailleurs, il n'a pas été établi de corrélation entre la taille et le contenu en gènes des duplications et le phénotype neuro-radiologique. Notamment, il n'a pas été démontré d'association entre la présence à l'IRM d'hétérotopies nodulaires, de dilatation ventriculaire ou d'anomalie de la SB et la présence dans les duplications des gènes *FLNA*, *L1CAM*, ou *IKBKG* respectivement [El chehadeh *et al.*, 2016]. Reardon *et al.*, décrivaient une atrophie cérébelleuse progressive lors d'une étude de 3 patients sur plusieurs années, sans pouvoir déterminer si cela est dû à la duplication ou si cela est secondaire à la pathologie épileptique sur le long terme [Reardon *et al.*, 2010].
  - ▶ La mesure du périmètre crânien (PC) est très variable dans le *MECP2dupS* et n'est pas un élément clinique clé du diagnostic. Dans une série de 30 patients, 5 patients étaient macrocéphales (PC > + 2 déviations standards (DS)) et 4 patients étaient microcéphales (PC < - 2DS). Par ailleurs, les mesures de taille et de poids réalisées sur de grandes séries montrent des valeurs moyennes dans les normes [Van Esch *et al.*, 2011 ; Honda *et al.*, 2012 ; El Chehadeh *et al.*, 2016].
- **des épisodes infectieux répétés** sont observés chez 80 à 90% des patients. Ces infections sont majoritairement respiratoires (bronchites, pneumopathies) mais également ORL (pharyngite, otites, sinusites), neurologiques (méningite) et urinaires [Van Esch *et al.*, 2011 ; Miguet *et al.*, 2018]. Ces infections surviennent à un rythme important et sont souvent sévères puisqu'environ 75% des patients ont été hospitalisés au moins une fois dans les deux premières années de vie pour la prise en charge d'une infection, y compris pour débiter une antibiothérapie intra-veineuse, une ventilation mécanique, et/ou une trachéotomie [Van Esch *et al.*, 2011 ; Lim *et al.*, 2017 ; Miguet *et al.*, 2018]. Ces infections sont au cœur des préoccupations des familles et des soignants car leur fréquence et leur sévérité mènent à de très nombreuses hospitalisations et complications, allant jusqu'au décès. On estime que ces épisodes infectieux représentent la première cause de mortalité précoce chez ces patients en association avec l'épilepsie et la détérioration neurologique. Bien que le reflux gastro-oesophagien et les troubles de la déglutition peuvent contribuer à ces infections par le biais de pneumopathies d'inhalation, leur origine n'est pas clairement élucidée [Van Esch *et al.*, 2011]. Prescott *et al.*, 2009 et d'autres

auteurs ont suggéré que la surexpression de *IRAK1*, qui est impliqué dans la réponse immunitaire aux bactéries pyogènes via la voie TIR-IRAK, dérégule et inhibe le déclenchement de la réponse inflammatoire chez les patients avec MECP2dupS. Cependant, ces suppositions n'étaient pas confirmées par des études de surexpression *in vitro* [Smyk *et al.*, 2008 ; Prescott *et al.*, 2009 ; Fukushi *et al.*, 2014]. Van Esch *et al.*, ont étudié la voie IRAK1 et n'ont pas retrouvé de différence significative entre les patients et les contrôles [Van Esch *et al.*, 2011].

Il a été démontré que cette susceptibilité accrue aux infections respiratoires et au sepsis est majoritairement liée à des bactéries encapsulées. Au cours d'une étude portant sur l'immunité de ces patients, parmi les 25 pathogènes identifiés chez eux, 84% étaient des bactéries (33% de Gram + et 66% de Gram -), majoritairement encapsulées (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*), 12% des virus et 4% des levures. Cette susceptibilité était associée à des anomalies de la réponse immunitaire TH1 médiée par l'interféron- $\gamma$  [Yang *et al.*, 2012], une déficience en IgA / IgG2, de faibles titres d'anticorps anti-pneumococques et des réponses en phase aiguë amplifiées avec notamment des valeurs de CRP (C-réactive protéine) > 200 mg/L lors d'infections non-invasives. Les auteurs suggèrent que les patients présentant une MECP2dup avec des taux faibles d'IgA / IgG pourraient bénéficier d'un traitement substitutif par IgG et IgA [Bauer *et al.*, 2015].

La même équipe a rapporté le cas d'un patient avec déficit en IgM/IgG2/IgA/IgG4 et déficit en Ac anti-polysaccharide et ayant présenté 46 épisodes de pneumopathies dans ses 14 premières années de vie. Ce patient a bénéficié d'un traitement substitutif par immunoglobulines associé à une double antibioprophylaxie (par lévofloxacine et céfuroxime) et des mesures d'accompagnement, ce qui a permis d'observer une réduction de la fréquence des infections avec la survenue de 4 épisodes dans les 6.5 années suivantes [Bauer *et al.*, 2018]. Van Esch *et al.*, ont observé que, à condition que les premières infections aient été correctement prises en charge, la propension aux infections semblait diminuer avec l'âge chez ces patients. La même équipe prône l'utilisation d'un traitement antibiotique approprié, précoce et agressif [Van Esch *et al.*, 2011].

- **une espérance de vie diminuée.** Une proportion élevée de décès précoces, avant l'âge de 25 ans, a souvent été rapportée dans ce syndrome, allant de 39% à 55% [Lubs *et al.*, 1999 ; Van Esch *et al.* 2005 et 2011 ; Friez *et al.*, 2006]. Dans une étude récente, sur 86 patients porteurs d'une MECP2dup, il avait été observé un taux de décès précoce de 27% (âge moyen 9.5 ans – 11 mois à 24 ans). Parmi les patients pour lesquels la cause du décès avait pu être identifiée, 73% sont décédés des suites d'une infection, 18% des complications d'une hypertension pulmonaire et 9% d'un état de mal épileptique [Miguet *et al.*, 2018]. En 2014, Fukushi *et al.*, rapportaient le cas de 5 patients atteints appartenant à une même famille japonaise, tous décédés précocement à 6, 18, 21, 22 et 24 ans, d'infection (3/5), d'insuffisance cardiaque au décours d'une infection (1/5) et des complications d'un iléus (1/5) [Fukushi *et al.*, 2014].
- **une hypertension pulmonaire** a été décrite chez plusieurs patients, et était responsable du décès précoce de certains d'entre eux dans les premières années de vie. Le cas de deux autres patients avec HTAP létale a été décrit (rarechromosome. org—Xq28 duplication; <http://www.goldcoastbulletin.com.au/news/gold-coast/gold-coast-family-mourns-11monthhold-after-mystery-heart-attack/news-story/4d1f28630e5b6780359721ca0e41988>). Cependant, leur caractérisation reste insuffisante à ce jour. Il semble prudent de la dépister au début du suivi de ces patients puis régulièrement, en particulier chez ceux présentant des infections respiratoires sévères et répétées [Miguet *et al.*, 2018]. Ceci est corroboré par des études chez le modèle murin du MECP2dupS qui ont démontré que l'infection à *Haemophilus influenzae* menait à l'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire qui contribue au décès précoce lié à l'infection [Cronk *et al.*, 2017].
- **des troubles digestifs** sont très fréquents dans le MECP2dupS. Les patients peuvent présenter des difficultés alimentaires dans les premiers mois de vie, qui s'améliorent le plus souvent avec le temps, les patients adultes étant plutôt décrits par leurs parents et soignants comme ayant bon appétit. La majorité des patients présentent un reflux gastro-oesophagien dans les premiers mois de vie, dans un contexte d'hypotonie globale et précoce et qui s'améliore spontanément avec le temps. Cependant, quelques patients peuvent nécessiter la pose d'une gastrostomie (jusqu'à 30% dans la série de Lim *et al.*, 2017). Une constipation sévère et chronique, +/- associée à un météorisme abdominal, est présente chez environ 80% des patients. Elle peut se manifester sous la forme d'un POIC (pseudo-obstruction intestinale chronique) et un patient a été décrit avec une maladie de Hirschsprung prouvée sur le plan histologique [Fernandez *et al.*, 2010]. Bien que ce type de trouble soit fréquent chez les patients hypotoniques et avec polyhandicap, plusieurs hypothèses ont été soulevées vis-à-vis de l'origine de cette constipation chronique. En particulier, le gène *FLNA*, fréquemment inclus dans les MECP2dupS

## Argumentaire - PND5 « Duplication du gène *MECP2* »

et impliqué dans une forme de pseudo-obstruction intestinale liée à l'X, a été incriminé chez les patients avec *MECP2dupS* comme pouvant expliquer la constipation [Clayton-Smith *et al.*, 2009]. Le gène *L1CAM*, impliqué (entre autres pathologies) dans l'hydrocéphalie avec pseudo-obstruction intestinale, a également été suspecté d'être à l'origine des troubles intestinaux dans le *MECP2dupS* [Fernandes *et al.*, 2010]. Parmi 39 patients atteints avec constipation chronique, Miguet et collaborateurs ont observé que les deux gènes, *FLNA* et *L1CAM*, étaient présents dans les duplications chez 64% des patients, *L1CAM* seul ou *FLNA* seul dans 23% et 10.5% respectivement et aucun des deux dans 2.5%. Les auteurs suggèrent que c'est la surexpression conjointe de ces deux gènes qui pourrait expliquer la survenue d'une constipation sévère chez ces patients [Miguet *et al.*, 2018].

- **des anomalies uro-génitales** sont présentes chez près de la moitié des patients et comprennent une cryptorchidie uni ou bilatérale (26%) et parfois un micropénis (9%). Quelques cas de gynécomastie ont été observés faisant poser la question d'un possible déficit gonadotrope chez ces patients, qui est rarement exploré en pratique. Quelques cas de puberté précoce ont également été décrits. Une dilatation des voies urinaires ou une hypertrophie / dilatation vésicale sont plus rarement décrites [Meins *et al.*, 2005 ; del Gaudio *et al.*, 2006 ; Clayton-Smith *et al.*, 2009 ; Ramocki *et al.*, 2010 ; Miguet *et al.*, 2018].
- **des manifestations ophtalmologiques** sont fréquentes et doivent être dépistées précocement. Elles incluent un strabisme (76%), le plus souvent divergent, qui peut survenir dans un contexte de troubles de la réfraction, à type majoritairement d'hypermétropie (54% dans l'étude de Miguet *et al.*, 2018). Un ptôsis a été observé chez environ un tiers des patients. Quelques cas avec anomalies cornéennes (cicatrices, sclérocornée) ont été rapportés [Miguet *et al.*, 2018].
- **des signes squelettiques :**
  - ▶ Une cypho-scoliose, dans ce contexte d'hypotonie précoce et globale, est fréquente (22 à 53%) et doit être dépistée précocement afin de déterminer si le port d'un corset est indiqué ou non. Elle est rarement opérée.
  - ▶ Des mains et des pieds de petite taille avec des doigts effilés. Parfois s'y associe une camptodactylie [Honda *et al.*, 2012 ; Fukushi *et al.*, 2014 ; Miguet *et al.*, 2018].
  - ▶ Une attitude en flexion en avant du tronc et flexion des genoux
  - ▶ Des pieds plats valgus
- **des signes cutanéophanériens :**
  - ▶ Un livedo (réseau veineux apparent), essentiellement des membres, est fréquemment observé dans l'enfance et tend à disparaître à l'adolescence [Clayton-Smith *et al.*, 2009 ; Miguet *et al.* ; 2018].
  - ▶ Des troubles vasomoteurs des extrémités, qui paraissent moites et tantôt érythémateuses tantôt pâles, sont fréquents [Meins *et al.*, 2005 ; Clayton-Smith *et al.*, 2009 ; Miguet *et al.*, 2018].
  - ▶ Les cheveux sont souvent denses et épais, avec une zone plus éparse sur les parties latérales du front. Les sourcils sont souvent épars.
  - ▶ Des anomalies de l'éruption et de forme des dents (dans 94 % des cas), incluant des incisives centrales supérieures proéminentes chez la moitié des patients et une persistance des dents lactéales (88 %) nécessitant souvent plusieurs extractions dentaires.
- **des particularités morphologiques du visage.** Les avis divergent mais, bien que la majorité des patients présentent des éléments de dysmorphie faciale similaire il semble difficile de parler de dysmorphie reconnaissable. Ils comprennent:
  - ▶ Un visage hypotonique, avec une attitude « bouche ouverte » et un bavage très fréquent.
  - ▶ De manière variable : une hypoplasie médio-faciale, des yeux enfoncés, un hypertélorisme, une petite bouche, des oreilles larges et proéminentes, une arête nasale fine et proéminente, des narines antéversées, un épicanthus bilatéral. Un synophris peut être présent.

Cette dysmorphie évolue avec l'âge. Lorsqu'ils sont nourrissons les patients ont plutôt un visage arrondi aux joues pleines, avec une petite bouche aux coins tombants, une lèvre supérieure convexe et une petite pointe de nez, avec le temps les traits s'épaississent. Le visage tend à s'allonger, le menton et le nez deviennent plus proéminents, la bouche s'élargit avec une lèvre inférieure souvent épaisse et les yeux paraissent plus enfoncés [Clayton-Smith *et al.*, 2009 ; Van Esch *et al.*, 2011 ; Miguet *et al.*, 2018].

- **des manifestations endocriniennes** telles qu'une puberté précoce ont été rapportées dans la littérature mais semblent sous-diagnostiquées car pouvant être masquées par la dysfonction testiculaire présentée par ces patients qui ont souvent une cryptorchidie et des testicules de petite taille [Tsuji-Hosokawa *et al.*, 2017].
- **d'autres signes :**
  - ▶ Des apnées obstructives du sommeil sont fréquemment observées. De nombreux patients ont bénéficié d'amygdalectomie et adénoïdectomie dans ce cadre [Trobaugh-Lotrario *et al.*, 2016 ; Miguet *et al.*, 2018].
  - ▶ Une baisse de l'audition peut être présente (chez un tiers des patients dans la série de Miguet *et al.*, 2018) et doit être dépistée afin d'éviter d'aggraver les compétences de communication qui sont déjà très altérées dans ce syndrome. Elle peut être secondaire à des otites répétées ou bien être de perception.
- **une série de cas uniques, font état de diverses manifestations :**
  - ▶ Belligni EF, Palmer RW, Hennekam RC. *MECP2 duplication (or Xq28 duplication) in a patient with congenital central hypoventilation.* Am J Med Genet A. 2010 Jun;152A(6):1591-3.
  - ▶ Budisteanu M, Papuc SM, Tutulan-Cunita A, Budisteanu B, Arghir A. Novel clinical finding in *MECP2 duplication (or Xq28 duplication) syndrome.* Eur Child Adolesc Psychiatry. 2011 Jul;20(7):373-5.
  - ▶ Magini P, Poscente M, Ferrari S, Vargiolu M, Bacchelli E, Graziano C, Wischmeijer A, Turchetti D, Malaspina E, Marchiani V, Cordelli DM, Franzoni E, Romeo G, Seri M. Cytogenetic and molecular characterization of a recombinant X chromosome in a family with a severe neurologic phenotype and macular degeneration. Mol Cytogenet. 2015 Aug 1;8:58.
  - ▶ Trobaugh-Lotrario A, Martin J, López-Terrada D. Hepatoblastoma in a male with *MECP2 duplication (or Xq28 duplication) syndrome.* Am J Med Genet A. 2016 Mar;170(3):790-1.
  - ▶ Tsuji-Hosokawa A, Matsuda N, Kurosawa K, Kashimada K, Morio T. A Case of *MECP2 duplication (or Xq28 duplication) Syndrome with Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty.* Horm Res Paediatr. 2017;87(4):271-276.

## 2.3 Biologie moléculaire

Le mécanisme à l'origine de cette duplication n'est pas complètement élucidé, bien qu'il semble établi que la région Xq28, riche en répétitions à faible nombre de copies (LCR – Low Copy Repeat), soit à haut risque d'instabilité génomique. Trois mécanismes moléculaires ont été proposés afin d'expliquer l'origine de cette instabilité de la région Xq28 :

- Modèle NHEJ (Non Homologous End Joining) [Bauters *et al.*, 2008; Carvalho *et al.*, 2009].
- Modèle BIR (break-induced-replication) avec invasion de brin sur la chromatide sœur normale [Bauters *et al.*, 2008].
- Modèle FoSTeS (fork stalling and template switching/ interruption de la fourche de réplication et commutation de la matrice) [Bauters *et al.*, 2008; Carvalho *et al.*, 2009 ; Fukushi *et al.*, 2014].

En plus des *MECP2dup* interstitielles, qui font l'objet de ce PNDS, des réarrangements chromosomiques impliquant la région Xq28, et *MECP2* en particulier, ont été rapportés. Le plus souvent, il s'agit de translocations X/Y ou X/autosome déséquilibrées [Lachlan *et al.*, 2004; Sanlaville *et al.*, 2005 ; Breman *et al.*, 2011 ; Sanmann *et al.*, 2012].

La duplication de la région Xq28 est le plus souvent héritée (88% des patients dans la série de Miguet *et al.*, 2018), les mères conductrices étant le plus souvent asymptomatiques. Lorsqu'elle est réalisée chez ces dernières, l'étude de l'inactivation du chromosome X montre le plus souvent un biais complet d'inactivation de l'X anormal porteur de la duplication [Van Esch *et al.*, 2011; Honda *et al.*, 2012 ; Miguet *et al.*, 2018]. Cependant, des signes neuropsychiatriques ont été notés chez des mères conductrices (avec intelligence normale) à types de dépression, de troubles autistiques, et d'anxiété [Ramocki *et al.*, 2009]. En pratique, la corrélation n'est pas claire, dans l'état actuel des connaissances, entre le profil d'inactivation de l'X chez les femmes porteuses de la duplication et leur



phénotype, ce qui complique le conseil génétique des couples à risque, notamment en situation prénatale [Kirk et al., 2009 ; Van Esch et al., 2011 ; El Chehadeh et al., 2017].

La taille des duplications est très variable, les plus petites incluant au minimum les gènes *MECP2* et *IRAK1*. Cette taille varie de 0.1 à 16 Mb [Bauters et al., 2008 ; Van Esc et al., 2011; Miguet et al., 2018]. Cependant, plusieurs études ont mis en évidence des points de cassure récurrents. Miguet et al., via l'analyse des 46 familles pour lesquelles les points de cassure étaient connus, ont montré que chez neuf patients, les duplications présentaient un point de cassure distal récurrent (153,609,163) et 85% (39/46) des duplications se situaient dans une même région de 1,5 Mb (chrX : 152,485,412-153,949,811 ; hg19) [Miguet et al., 2018]. D'autres auteurs ont montré que les points de cassure étaient préférentiellement situés au sein de séquences Alu [Bauters et al., 2008], et près de LCR, notamment les LCR J et K [Bauters et al., 2008 ; Carvalho et al., 2009 ; Fukushi et al., 2014 ; Yi et al., 2016].

D'une manière générale, il n'a pas été démontré de corrélation franche entre la taille/le contenu en gènes des duplications Xq28 et le phénotype des patients [Peters et al., 2013A ; El Chehadeh et al., 2016]. A ce jour, le degré de sévérité n'a notamment jamais pu être corrélé à la taille des duplications. En effet, certains patients avec de petites duplications n'impliquant que *MECP2* et *IRAK1* présentent un phénotype sévère avec DI profonde sans langage, régression et épilepsie pharmaco-résistante [del gaudio et al., 2006 ; Kirk et al., 2009 ; Velinov et al., 2009 ; Lugtenberg et al., 2009 ; Shimada et al., 2013b].

Cependant, certains auteurs ont observé certaines associations :

- Honda *et al.*, rapportaient, à partir des résultats de leur étude et de la littérature, que les duplications entre deux LCR (LCRK1 et LCRL1) sont associées à la présence d'une hypoplasie du corps calleux [Honda et al., 2012].
- Clayton-Smith *et al.*, suggèrent que le gène *FLNA* semble être responsable de la présence d'une pseudo-obstruction intestinale chez ces patients [Clayton-Smith et al., 2009], alors que Fernandez et al., l'attribuent au gène *L1CAM* [Fernandez et al., 2010].
- Philippe *et al.*, ont montré que les anomalies de la substance blanche observées sur les IRM cérébrales des patients avec *MECP2dupS* sont corrélées avec des copies supplémentaires du gène *IKBKG*, un gène codant un régulateur clé de l'activation de NF- $\kappa$ B [Philippe et al., 2013].
- Signorini *et al.*, rapportaient que les patients atteints de *MECP2dupS* présentent des niveaux de marqueurs de stress oxydatif augmentés comparativement aux contrôles. Ces augmentations étaient similaires à celles observées chez les patientes atteintes de syndrome de Rett et étaient significativement corrélées avec la taille de la région dupliquée [Signorini et al., 2016].

Des études antérieures réalisées chez la souris ont également montré que le dosage de *MECP2* joue un rôle majeur dans le neurodéveloppement postnatal. Les souris présentant deux fois le taux endogène de *MECP2* semblent se développer normalement jusqu'à l'âge de 10-12 semaines, après quoi elles présentent des stéréotypies des pattes antérieures, une coordination altérée, des convulsions, une hypoactivité et une spasticité [Collins et al., 2004]. Il a également été démontré qu'une augmentation du dosage de *MECP2* entraîne une augmentation du nombre des synapses excitatrices [Chao et al., 2007]. De la même manière, il a été démontré avec élégance que les neurones corticaux dérivés de différentes lignées de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) de patients *MECP2dupS* ont une synaptogenèse augmentée avec une plus grande complexité dendritique et que la synchronisation de leur réseau neuronal est également altérée [Nageshappa et al., 2016]. Ces résultats contribuent à la compréhension des voies sous-jacentes qui conduisent au phénotype neurodéveloppemental très sévère de cette maladie. En outre, une étude plus récente a montré que le traitement par oligonucléotides antisens pouvait inverser de nombreux signes cliniques chez les souris adultes transgéniques avec *MECP2dup*, ce qui semble être une approche thérapeutique très prometteuse [Sztainberg et al., 2015].

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été dirigé par le Dr Salima EL CHEHADEH, Service de génétique médicale, Institut de génétique médicale d'Alsace (IGMA), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre (Centre de référence constitutif des « Déficiences intellectuelles de causes rares » et des « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »), et le Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Service de génétique, CHU de Dijon, Hôpital d'Enfants, (Centre de référence coordonnateur des « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » - CLAD Est).

Ce travail a été soutenu par Mme Anne HUGON, chargée de projets au sein de la filière DéfiScience et Mme Céline VERNIN-DAMPFHOFFER, chargée de mission au sein de la filière AnDDI-Rares.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Dr Salima El Chehadeh, généticien, CHRU Strasbourg
- Pr Laurence Olivier-Faivre, généticien, CHU Dijon

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Nizar Mahlaoui, immunologiste pédiatrique, Hôpital Necker, APHP, Paris
- Pr Capucine Picard, immunologiste pédiatrique, Centre d'étude des déficits immunitaires (CEDI), Hôpital Necker, APHP, Paris
- Dr David Germanaud, neuropédiatre, Hôpital Robert Debré, APHP Paris
- Pr Nadia Bahi-Buisson, neuropédiatre, Hôpital Necker, APHP, Paris
- Pr Christophe Philippe, biologiste moléculaire, CHU Dijon
- Pr Sylvie Odent, généticien, CHU Rennes
- Dr Delphine Héron, généticien, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris
- Pr Vincent des Portes, neuropédiatre, CHU Lyon

### Groupe de relecteurs

- Pr Thierry Bienvenu, biologiste moléculaire, Hôpital Cochin, APHP, Paris
- Pr Christel Thauvin-Robinet, généticien, CHU Dijon
- Pr Marc Humbert, pneumologue, Hôpital de Bicêtre, APHP, Paris
- Dr Christine Francannet, généticien, CHU Clermont-Ferrand
- Pr Sylvie Manouvrier-Hanu, généticien, CHU Lille
- Pr Didier Lacombe, généticien, CHU Bordeaux
- Dr Perrine Charles, neurologue, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris
- Dr Sylviane Peudenier, neuropédiatre, CHU Brest
- Pr Nicole Philip, généticien, CHU Marseille
- Pr Damien Sanlaville, cytogénéticien, CHU Lyon
- Pr Annick Toutain, généticien, CHU Tours
- Pr Laurent Guibaud, radiologue pédiatrique, CHU Lyon
- Dr Romain Coutelle, pédopsychiatre, CHRU Strasbourg
- Mme Elise Grob, psychologue, CHRU Strasbourg
- Dr Julie Rebeuh, gastro-entérologue pédiatrique, CHRU Strasbourg
- Dr Ludovic Schneider, orthopédiste pédiatrique, CHRU Strasbourg
- Mme Marie-Myriam Arnoult-Rolle, assistante sociale, CHU Dijon
- Pr Sylvie Rossignol, endocrinopédiatre, CHRU Strasbourg
- Dr Fernand Pauly, rééducateur fonctionnel, CHRU Strasbourg
- Dr Marguerite Miguet, cytogénéticien, CHRU Strasbourg
- Dr Anne De Saint-martin, neuropédiatre, CHRU Strasbourg
- Docteur Elisabeth Péri-Fontaa, ORL, Strasbourg
- M. Jean-Françoise Robic, Association « Xtraordinaire »
- M. Christophe Berthod, Association « Syndrome de duplication du gène *MECP2* »

## Argumentaire - PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

- M. Laurent de Climmer, Association « Les Petits Mec P2 »
- Dr Christophe Noll, médecin généraliste, Strasbourg
- Mme Laurine Tempé, conseillère en génétique, CHRU Strasbourg
- Dr Céline Moutou, biologiste moléculaire, centre de diagnostic pré-implantatoire, CHRU Strasbourg

### **Déclarations d'intérêt**

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

### **Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire**

Envoi par mail au groupe de relecture le 26 Octobre 2018

Réunion téléphonique du groupe de rédaction les 24/07/2019

Finalisation du document pour envoi à la HAS le 19/12/2019

## Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

### 1 - Centres de référence coordonnateurs du PNDS

#### Centre de Référence maladies rares des « Déficience Intellectuelles de causes rares », Filière de santé DéfiScience.

##### Dr Salima EL CHEHADEH - Service de Génétique Médicale

CHRU de STRASBOURG Hôpital de Hautepierre  
Avenue Molière, 67098 STRASBOURG Cedex"  
salima.elchehadeh@chru-strasbourg.fr  
03 88 12 81 20      Strasbourg

#### Centre de référence maladies rares des « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » de l'Est, Filière de santé AnDDI-Rares.

##### Pr OLIVIER-FAIVRE - Centre de Génétique

Hôpital d'enfants -10 Boulevard Mal de Lattre de Tassigny  
BP 77908 -21079 DIJON CEDEX  
laurence.favre@chu-dijon.fr  
Tel 03 80 29 53 13

### 2 - Centres de référence

Les CRMR listés ci-dessous sont rattachés à une des filières nationales de santé maladies rares. Pour les autres CRMR ou CCMR, les adresses sont consultables sur les sites internet des filières (ci-dessous).

#### Bordeaux

- CRMR coordonnateur « Anomalies du développement et syndromes malformatifs, Région Sud-Ouest Occitanie Réunion» - Pr Didier LACOMBE - CHU de Bordeaux – Filière AnDDI-Rares

#### Brest

- CRMR DI « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Dr Sylviane PEUDENIER - CHRU de Brest – Filière DéfiScience

#### Clermont-Ferrand

- CRMR « Anomalies du développement et syndromes malformatifs, Région Sud-Est » - Dr Christine FRANCANNET - CHU de Clermont-Ferrand - Filière AnDDI-Rares

#### Dijon

- CRMR coordonnateur « Anomalies du développement et syndromes malformatifs, Région Est » - Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE – CHU de Dijon - Filière AnDDI-Rares
- CRMR DI « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Pr Christel THAUVIN - CHU de Dijon - Filière DéfiScience

#### Lille

- CRMR coordonnateur « Anomalies du développement et syndromes malformatifs, Région Nord-Ouest», Pr Sylvie MANOUVRIER-HANU - CHU de Lille - Filière AnDDI-Rares
- CREER « Epilepsies rares »- Pr Sylvie NGUYEN THE TICH - CHU de Lille - Filière DéfiScience

#### Lyon

- CRMR coordonnateur « Anomalies du développement et syndromes malformatifs, Région Sud-Est» - Pr Patrick EDERY - CHU de LYON - Filière AnDDI-Rares
- CRMR DI « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Pr. Vincent DES PORTES - CHU de LYON -Filière DéfiScience
- CREER « Epilepsies rares » - Dr Sylvain RHEIMS - CHU de LYON - Filière DéfiScience
- CCMR « Maladies vasculaires rares » - Pr Laurent GUIBAUD – CHU de Lyon – Filière FAVA-Multi

## Argumentaire - PNDIS « Duplication du gène *MECP2* »

### Marseille

- CRMR « Anomalies du développement et syndromes malformatifs, Région Sud-Est », Pr Nicole PHILIP - APMH de Marseille - Filière AnDDI-Rares
- CRMR DI « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Pr Mathieu MILH - APMH de Marseille - Filière DéfiScience
- CREER « Epilepsies rares » - Pr Fabrice BARTOLOMEI - APMH de Marseille - Filière DéfiScience

### Montpellier

- CRMR coordonnateur « Anomalies du développement et syndromes malformatifs, Région Sud-Ouest Occitanie Réunion » - Pr David GENEVIEVE - CHU de Montpellier - Filière AnDDI-Rares

### Nancy

- CREER « Epilepsies rares » - Pr Louis MAILLARD - CHU de Nancy - Filière DéfiScience

### Paris

#### Hôpital de Bicêtre

- CRMR coordonnateur « Hypertension pulmonaire » - Pr Marc HUMBERT – APHP Hôpital de Bicêtre – Filière RespiFIL

#### Hôpital Cochin

- En lien avec le CRMR DI - Dr D Héron Laboratoire de diagnostic des malformations corticales cérébrale - Pr Thierry BIENVENU. APHP Hôpital Cochin – Filière DéfiScience

#### Hôpital Robert Debré

- CRMR DI « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Dr David GERMANAUD - APHP Hôpital Robert Debré - Filière DéfiScience
- CRMR «Anomalies du développement et syndromes malformatifs, Région Ile de France » - Pr Alain VERLOES - APHP Hôpital Robert Debré - Filière AnDDI-Rares
- CREER « Epilepsies rares » - Pr Stephane AUVIN - APHP Hôpital Robert Debré - Filière DéfiScience

#### Hôpital Necker

- CRMR «Anomalies du développement et syndromes malformatifs, Région Ile de France » - Pr Jeanne AMIEL - APHP Hôpital Necker - Filière AnDDI-Rares
- CRMR DI « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Pr Nadia BAHI-BUISSON - APHP Hôpital Necker - Filière DéfiScience
- CRMR DI « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Dr Marlène RIO - APHP Hôpital Necker - Filière DéfiScience
- CREER Coordonnateur « Epilepsies rares » - Pr Rima NABBOUT - APHP Hôpital Necker - Filière DéfiScience
- CRMR Coordonnateur « déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) » - Pr Alain FISCHER / Dr Nizar MAHLAOUI – APHP Hôpital Necker – Filière MARIH

#### Hôpital Pitié Salpêtrière

- CRMR DI Coordonnateur « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Dr Delphine HERON - APHP Hôpital Pitié Salpêtrière - Filière DéfiScience
- CREER « Epilepsies rares » - Pr Vincent NAVARRO - APHP Hôpital Pitié Salpêtrière - Filière DéfiScience

#### Hôpital Trousseau

- CRMR DI « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Pr Thierry BILLETTE DE VILLEMEUR - APHP Hôpital Trousseau - Filière DéfiScience

### Rennes

- CRMR DI « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Dr Laurent PASQUIER – CHU de Rennes - Filière DéfiScience
- CRMR coordonnateur «Anomalies du développement et syndromes malformatifs, Région Ouest » - Pr Sylvie ODENT - CHU de Rennes - Filière AnDDI-Rares

## Argumentaire - PNDIS « Duplication du gène *MECP2* »

### Saint-Etienne

- CCMR « Anomalies du développement et syndromes malformatifs, Région Sud-Est » - Dr Renaud TOURAINE - CHU de Saint-Etienne - Filière AnDDI-Rares

### Strasbourg

- CRMR DI « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Dr Salima EL CHEHADEH - CHU de Strasbourg - Filière DéfiScience
- CREER « Epilepsies rares » - Dr Anne DE SAINT MARTIN - CHU de Strasbourg - Filière DéfiScience
- CCMR « Maladies Rares à expression psychiatrique » - Pr Carmen SCHRODER - CHU de Strasbourg - Filière DéfiScience
- CRMR coordonnateur « Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO) » - Pr Hélène DOLLFUS – CHU de Strasbourg – Filière SENSGENE
- CCMR « Maladies digestives rares (MaRDI) » - Dr Julie REBEUH – CHU de Strasbourg – Filière Fimatho

### Tours

- CRMR « Anomalies du développement et syndromes malformatifs, Région Ouest » - Pr Annick TOUTAIN - CHU de Tours - Filière AnDDI-Rares

## 3 – Filières

### DéfiScience - Filière nationale de santé maladies rares du Neurodéveloppement

Animateur national: Pr Vincent Des Portes

Téléphone : 04 27 85 54 58

Courriel : [ghe.defiscience@chu-lyon.fr](mailto:ghe.defiscience@chu-lyon.fr)

Source internet : <http://www.defiscience.fr/filiere/>

### AnDDi-Rares – Filière nationale de santé maladies rares Anomalies de Développement et Déficience Intellectuelle

Animatrice nationale: Pr Laurence Faivre

Téléphone : 03 80 29 53 13

Courriel : [anddi-rares@chu-dijon.fr](mailto:anddi-rares@chu-dijon.fr)

Source internet : <http://www.anddi-rares.org/>

## 4 – Associations de patients

- Association française du Syndrome de duplication du gène *MECP2* : <http://www.duplication-mecp2.fr/>
- Association Xtraordinaire : <http://www.xtraordinaire.org/>
- Association Les petits Mec P2 : <https://www.lespetitsmecp2.org/>

### Informations générales :

- <http://www.dyscerne.org/dysc/Guidelines>, Réseau Européen de Centres d'expertise en dysmorphologie
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1284/>, GeneReviews, site du NCBI américain.
- <http://www.orpha.net>
- <http://www.rettssyndrome.org>, International Rett Syndrome Foundation.
- <http://www.mecp2duplicationuk.org.uk>, MECP2 Duplication UK

## Références bibliographiques

- Bartsch O, Gebauer K, Lechno S, van esch H, Froyen G, Bonin M, Seidel J, Thamm- Mücke B, Horn D, Klopocki e, Hertzberg C, Zechner U, Haaf T. Four unrelated patients with Lubs X-linked mental retardation syndrome and different Xq28 duplications. *Am J Med Genet A* 2010;152A:305–12.
- Breman AM, Ramocki MB, Kang SH, Williams M, Freedenberg D, Patel A, Bader PI, Cheung SW. *MECP2* duplications in six patients with complex sex chromosome rearrangements. *Eur J Hum Genet.* 2011 Apr;19(4):409-15.
- Bauters M, Van Esch H, Friez MJ, Boespflug-Tanguy O, Zenker M, Vianna- Morgante AM, Rosenberg C, Ignatius J, Raynaud M, Hollanders K, Govaerts K, Vandenreijt K, Niel F, Blanc P, Stevenson RE, Fryns JP, Marynen P, Schwartz CE, Froyen G. 2008. Nonrecurrent *MECP2* duplications mediated by genomic architecture-driven DNA breaks and break-induced replication repair. *Genome Res* 18:847–858.
- Bauer M, Kölsch U, Krüger R, Unterwalder N, Hameister K, Kaiser FM, Vignoli A, Rossi R, Botella MP, Budisteanu M, Rosello M, Orellana C, Tejada MI, Papuc SM, Patat O, Julia S, Touraine R, Gomes T, Wenner K, Xu X, Afenjar A, Toutain A, Philip N, Jezela-Stanek A, Gortner L, Martinez F, Echenne B, Wahn V, Meisel C, Wiczorek D, El-Chehadeh S, Van Esch H, von Bernuth H. Infectious and immunologic phenotype of *MECP2* duplication (or Xq28 duplication) syndrome. *J Clin Immunol* 2015;35:168–81.
- Bauer M, Krüger R, Kölsch U, Unterwalder N, Meisel C, Wahn V, von Bernuth H. Antibiotic Prophylaxis, Immunoglobulin Substitution and Supportive Measures Prevent Infections in *MECP2* duplication (or Xq28 duplication) Syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 May;37(5):466-468.
- Belligni EF, Palmer RW, Hennekam RC. *MECP2* duplication (or Xq28 duplication) in a patient with congenital central hypoventilation. *Am J Med Genet A.* 2010 Jun;152A(6):1591-3.
- Bijlsma eK, Collins A, Papa FT, Tejada Mi, wheeler P, Peeters eA, Gijsbers AC, van de Kamp JM, Kriek M, Losekoot M, Broekma AJ, Crolla JA, Pollazzon M, Mucciolo M, Katzaki e, Disciglio v, Ferreri Mi, Marozza A, Mencarelli MA, Castagnini C, Dosa L, Ariani F, Mari F, Canitano R, Hayek G, Botella MP, Gener B, Mínguez M, Renieri A, Ruivenkamp CA. Xq28 duplications including *MECP2* in five females: expanding the phenotype to severe mental retardation. *Eur J Med Genet* 2012;55(6-7):404–13.
- Budisteanu M, Papuc SM, Tutulan-Cunita A, Budisteanu B, Arghir A. Novel clinical finding in *MECP2* duplication (or Xq28 duplication) syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011 Jul;20(7):373-5.
- Campos M Jr, Churchman SM, Santos-Rebouças CB, Ponchel F, Pimentel MM. High frequency of nonrecurrent *MECP2* duplications among Brazilian males with mental retardation. *J Mol Neurosci.* 2010 May;41(1):105-9.
- Carvalho CM, Zhang F, Liu P, Patel A, Sahoo T, Bacino CA, Shaw C, Peacock S, Pursley A, Tavyev YJ, Ramocki MB, Nawara M, Obersztyrn E, Vianna-Morgante AM, Stankiewicz P, Zoghbi HY, Cheung SW, Lupski JR. 2009. Complex rearrangements in patients with duplications of *MECP2* can occur by fork stalling and template switching. *Hum Mol Genet* 18:2188–2203.
- Caumes R, Boespflug-Tanguy O, Villeneuve N *et al.* Late onset epileptic spasms is frequent in *MECP2* gene duplication: electroclinical features and long-term follow-up of 8 epilepsy patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18 (4): 475–481.
- Chao HT, Zoghbi HY, Rosenmund C. *MECP2* controls excitatory synaptic strength by regulating glutamatergic synapse number. *Neuron* 2007;56:58–65.
- Clayton-Smith J, Walters S, Hobson E, Burkitt-Wright E, Smith R, Toutain A, Amiel J, Lyonnet S, Mansour S, Fitzpatrick D, Ciccone R, Ricca I, Zuffardi O, Donnai D. Xq28 duplication presenting with intestinal and bladder dysfunction and a distinctive facial appearance. *Eur J Hum Genet* 2009;17:434–43.
- Collins AL, Levenson JM, Vilaythong AP, Richman R, Armstrong DL, Noebels JL, David Sweatt J, Zoghbi HY. Mild overexpression of *MECP2* causes a progressive neurological disorder in mice. *Hum Mol Genet* 2004;13:2679–89.
- Cronk JC, Herz J, Kim TS, Louveau A, Moser eK, Sharma AK, Smirnov i, Tung KS, Braciale TJ, Kipnis J. influenza A induces dysfunctional immunity and death in *MECP2*-overexpressing mice. *JCI Insight* 2017;2:e88257.
- Cukier HN1, Lee JM, Ma D, Young JI, Mayo V, Butler BL, Ramsok SS, Rantus JA, Abrams AJ, Whitehead PL, Wright HH, Abramson RK, Haines JL, Cuccaro ML, Pericak-Vance MA, Gilbert JR. The expanding role of MBD genes in autism: identification of a *MECP2* duplication (or Xq28 duplication) and novel alterations in MBD5, MBD6, and SETDB1. *Autism Res.* 2012 Dec;5(6):385-97.
- del Gaudio D, Fang P, Scaglia F, Ward PA, Craigen WJ, Glaze DG, Neul JL, Patel A, Lee JA, Irons M, Berry SA, Pursley AA, Grebe TA, Freedenberg D, Martin RA, Hsieh GE, Khera JR, Friedman NR, Zoghbi HY, Eng CM, Lupski JR, Beaudet *al*, Cheung SW, Roa BB. Increased *MECP2* gene copy number as the result of genomic duplication in neurodevelopmentally delayed males. *Genet Med* 2006;8:784–92.
- Echenne B, Roubertie A, Lugtenberg D, Kleefstra T, Hamel BC, van Bokhoven H, Lacombe D, Philippe C, Jonveaux P, de Brouwer AP. Neurologic aspects of *MECP2* gene duplication in male patients. *Pediatr Neurol* 2009;41:187–91.
- El Chehadeh S, Touraine R, Prieur F, Reardon W, Bienvenu T, Chantot-Bastaraud S, Doco-Fenzy M, Landais E, Philippe C, Marle N, Callier P, Mosca-Boidron

- AL, Mugneret F, Le Meur N, Goldenberg A, Guerrot AM, Chambon P, Satre v, Coutton C, Jouk PS, Devillard F, Dieterich K, Afenjar A, Burglen L, Moutard ML, Addor MC, Lebon S, Martinet D, Alessandri JL, Doray B, Miguet M, Devys D, Saugier-veber P, Drunat S, Aral B, Kremer V, Rondeau S, Tabet AC, Thevenon J, Thauvin-Robinet C, Perreton N, DesPortes V, Faivre L. Xq28 duplication including MECP2 in six unreported affected females: what can we learn for diagnosis and genetic counselling? *Clin Genet* 2017;91:576–88.
20. El Chehadeh S, Faivre L, Mosca-Boidron AL, Malan v, Amiel J, Nizon M, Touraine R, Prieur F, Pasquier L, Callier P, Lefebvre M, Marle N, Dubourg C, Julia S, Sarret C, Francannet C, Laffargue F, Boespflug-Tanguy O, David A, isidor B, Le Caignec C, vigneron J, Leheup B, Lambert L, Philippe C, Cuisset JM, Andrieux J, Plessis G, Toutain A, Goldenberg A, Cormier-Daire V, Rio M, Bonnefont JP, Thevenon J, Echenne B, Journal H, Afenjar A, Burglen L, Bienvenu T, Addor MC, Lebon S, Martinet D, Baumann C, Perrin L, Drunat S, Jouk PS, Devillard F, Coutton C, Lacombe D, Delrue MA, Philip N, Moncla A, Badens C, Perreton N, Masurel A, Thauvin-Robinet C, Des Portes V, Guibaud L. Large national series of patients with Xq28 duplication involving MECP2: Delineation of brain MRI abnormalities in 30 affected patients. *Am J Med Genet A* 2016;170A:116–29.
  21. Fernández RM, Núñez-Torres R, González-Meneses A, Antiñolo G, Borrego S. Novel association of severe neonatal encephalopathy and Hirschsprung disease in a male with a duplication at the Xq28 region. *BMC Med Genet* 2010;11:137.
  22. Fieremans N, Bauters M, Belet S *et al.* De novo MECP2 duplications in two females with intellectual disability and unfavourable complete skewed X-inactivation. *Hum Genet* 2014; 133 (11): 1359 – 1367.
  23. Friez MJ, Jones JR, Clarkson K, Lubs H, Abuelo D, Bier JA, Pai S, Simensen R, williams C, Giampietro PF, Schwartz Ce, Stevenson Re. Recurrent infections, hypotonia, and mental retardation caused by duplication of MECP2 and adjacent region in Xq28. *Pediatrics* 2006;118:e1687–e1695.
  24. Fukushi D, Yamada K, Nomura N, Naiki M, Kimura R, Yamada Y, Kumagai T, Yamaguchi K, Miyake Y, Wakamatsu N. Clinical characterization and identification of duplication breakpoints in a Japanese family with Xq28 duplication syndrome including MECP2. *Am J Med Genet A*. 2014 Apr;164A(4):924-33.
  25. Grasshoff U, Bonin M, Goehring i, ekici A, Dufke A, Cremer K, wagner N, Rossier e, Jauch A, walter M, Bauer C, Bauer P, Horber K, Beck-woedl S, wieczorek D. De novo MECP2 duplication (or Xq28 duplication) in two females with random X-inactivation and moderate mental retardation. *Eur J Hum Genet* 2011;19:507–12.
  26. Ha K1, Shen Y2, Graves T3, Kim CH4, Kim HG5. The presence of two rare genomic syndromes, 1q21 deletion and Xq28 duplication, segregating independently in a family with intellectual disability. *Mol Cytogenet.* 2016 Sep 29;9:74. eCollection 2016.
  27. Honda S1, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okazawa H, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J. Copy-number variations on the X chromosome in Japanese patients with mental retardation detected by array-based comparative genomic hybridization analysis. *J Hum Genet.* 2010 Sep;55(9):590-9.
  28. Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J. 2012. The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A* 158A:1292–1303.
  29. Kirk EP, Malaty-Brevaud V, Martini N *et al.* The clinical variability of the MECP2 duplication (or Xq28 duplication) syndrome: description of two families with duplications excluding L1CAM and FLNA. *Clin Genet* 2009; 75: 301 – 303.
  30. Li X, Xie H, Chen Q, Yu X, Yi Z, Li E, Zhang T, Wang J, Zhong J, Chen X. Clinical and molecular genetic characterization of familial MECP2 duplication (or Xq28 duplication) syndrome in a Chinese family. *BMC Med Genet.* 2017 Nov 15;18(1):131.
  31. Lim Z, Downs J, wong K, ellaway C, Leonard H. expanding the clinical picture of the MECP2 duplication (or Xq28 duplication) syndrome. *Clin Genet* 2017;91:557–63.
  32. Lubs H, Abidi F, Bier JA, Abuelo D, Ouzts L, Voeller K, Fennell E, Stevenson RE, Schwartz CE, Arena F. XLMR syndrome characterized by multiple respiratory infections, hypertelorism, severe CNS deterioration and early death localizes to distal Xq28. *Am J Med Genet.* 1999 Jul 30;85(3):243-8.
  33. Lugtenberg D, Kleefstra T, Oudakker AR, Nillesen wM, Yntema HG, Tzschach A, Raynaud M, Rating D, Journal H, Chelly J, Goizet C, Lacombe D, Pedespan JM, echenne B, Tariverdian G, O'Rourke D, King MD, Green A, van Kogelenberg M, van esch H, Gecz J, Hamel BC, van Bokhoven H, de Brouwer AP. Structural variation in Xq28: MECP2 duplications in 1% of patients with unexplained XLMR and in 2% of male patients with severe encephalopathy. *Eur J Hum Genet* 2009;17:444–53.
  34. Lugtenberg D1, de Brouwer AP, Kleefstra T, Oudakker AR, Frints SG, Schrandt-Stumpel CT, Fryns JP, Jensen LR, Chelly J, Moraine C, Turner G, Veltman JA, Hamel BC, de Vries BB, van Bokhoven H, Yntema HG. Chromosomal copy number changes in patients with non-syndromic X linked mental retardation detected by array CGH. *J Med Genet.* 2006 Apr;43(4):362-70.
  35. Magini P, Poscente M, Ferrari S, Vargiolu M, Bacchelli E, Graziano C, Wischmeijer A, Turchetti D, Malaspina E, Marchiani V, Cordelli DM, Franzoni E, Romeo G, Seri M. Cytogenetic and molecular characterization of a recombinant X chromosome in a family with a severe neurologic phenotype and macular degeneration. *Mol Cytogenet.* 2015 Aug 1;8:58.



## Argumentaire - PNDIS « Duplication du gène *MECP2* »

36. Meins M, Lehmann J, Gerresheim F, Herchenbach J, Hagedorn M, Hameister K, Epplen JT. 2005. Submicroscopic duplications in Xq28 causes increased expression of the MECP2 gene in a boy with severe mental retardation and features of Rett syndrome. *J Med Genet* 42:e12.
37. Miguet M, Faivre L, Amiel J, Nizon M, Touraine R, Prieur F, Pasquier L, Lefebvre M, Thevenon J, Dubourg C, Julia S, Sarret C, Remerand G, Francannet C, Laffargue F, Boespflug-Tanguy O, David A, Isidor B, Vigneron J, Leheup B, Lambert L, Philippe C, Béri-Dexheimer M, Cuisset JM, Andrieux J, Plessis G, Toutain A, Guibaud L, Cormier-Daire V, Rio M, Bonnefont JP, Echenne B, Journel H, Burglen L, Chantot-Bastaraud S, Bienvenu T, Baumann C, Perrin L, Drunat S, Jouk PS, Dieterich K, Devillard F, Lacombe D, Philip N, Sigaudy S, Moncla A, Missirian C, Badens C, Perreton N, Thauvin-Robinet C, AChro-Puce R, Pedespan JM, Rooryck C, Goizet C, Vincent-Delorme C, Duban-Bedu B, Bahi-Buisson N, Afenjar A, Maincent K, Héron D, Alessandri JL, Martin-Coignard D, Lesca G, Rossi M, Raynaud M, Callier P, Mosca-Boidron AL, Marle N, Coutton C, Satre V, Caignec CL, Malan V, Romana S, Keren B, Tabet AC, Kremer V, Scheidecker S, Vigouroux A, Lackmy-Port-Lis M, Sanlaville D, Till M, Carneiro M, Gilbert-Dussardier B, Willems M, Van Esch H, Portes VD, El Chehadeh S. Further delineation of the MECP2 duplication (or Xq28 duplication) syndrome phenotype in 59 French male patients, with a particular focus on morphological and neurological features. *J Med Genet*. 2018 Jun;55(6):359-371.
38. Nascimento FA1, Faghfoury H2, Krings T3, Ali A4, Fridhandler JD5, Lozano A6, Wennberg R7, Andrade DM8. Deep brain stimulation for the management of seizures in MECP2 duplication (or Xq28 duplication) syndrome. *Seizure*. 2014 May;23(5):405-7.
39. Nageshappa S, Carromeu C, Trujillo CA, Mesci P, Espuny-Camacho I, Pasciuto E, Vanderhaeghen P, Verfaillie CM, Raitano S, Kumar A, Carvalho CM, Bagni C, Ramocki MB, Araujo BH, Torres LB, Lupski JR, van Esch H, Muotri AR. Altered neuronal network and rescue in a human MECP2 duplication (or Xq28 duplication) model. *Mol Psychiatry* 2016;21:178–88.
40. Novara F1, Simonati A, Sicca F, Battini R, Fiori S, Contaldo A, Criscuolo L, Zuffardi O, Ciccone R. MECP2 duplication (or Xq28 duplication) phenotype in symptomatic females: report of three further cases. *Mol Cytogenet*. 2014 Jan 28;7(1):10.
41. Pai GS, Hane B, Joseph M, Nelson R, Hammond LS, Arena JF, Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. 1997. A new X linked recessive syndrome of mental retardation and mild dysmorphism maps to Xq28. *J Med Genet* 34:529–534.
42. Peters 2013A *Autism Res* 2013A;6(1):42-50
43. Peters SU, Hundley RJ, Wilson AK, Carvalho CM, Lupski JR, Ramocki MB. Brief report: regression timing and associated features in MECP2 duplication (or Xq28 duplication) syndrome. *J Autism Dev Disord* 2013;43:2484–90.
44. Peters SU1, Byiers BJ2, Symons FJ2. Diurnal Salivary Cortisol and Regression Status in MECP2 duplication (or Xq28 duplication) Syndrome. *J Child Neurol*. 2016 Feb;31(2):159-63.
45. Philippe O, Rio M, Malan V, Van Esch H, Baujat G, Bahi-Buisson N, Valayannopoulos V, Gesny R, Bonnefont JP, Munnich A, Froyen G, Amiel J, Boddaert N, Colleaux L. 2013. NF-κB signalling requirement for brain myelin formation is shown by genotype/MRI phenotype correlations in patients with Xq28 duplications. *Eur J Hum Genet* 21:195–199.
46. Prescott TE, Rodningen OK, Bjornstad A, Stray-Pedersen A. 2009. Two brothers with a microduplication including the MECP2 gene: Rapid head growth in infancy and resolution of susceptibility to infection. *Clin Dysmorphol* 18:78–82.
47. Ramocki MB, Tavyev YJ, Peters SU. The MECP2 duplication (or Xq28 duplication) syndrome. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1079–88.
48. Ramocki MB, Peters SU, Tavyev YJ, Zhang F, Carvalho CM, Schaaf CP, Richman R, Fang P, Glaze DG, Lupski JR, Zoghbi HY. Autism and other neuropsychiatric symptoms are prevalent in individuals with MECP2 duplication (or Xq28 duplication) syndrome. *Ann Neurol* 2009;66:771–82.
49. Reardon W, Donoghue V, Murphy AM, King MD, Mayne PD, Horn N, BirkMøller L. 2010. Progressive cerebellar degenerative changes in the severe mental retardation syndrome caused by duplication of MECP2 and adjacent loci on Xq28. *Eur J Pediatr* 169:941–949.
50. San Antonio-Arce V, Fenollar-Cortés M, Oancea Ionescu R, DeSantos-Moreno T, Gallego-Merlo J, Illana Cámara FJ, Cotarelo Pérez MC. MECP2 Duplications in Symptomatic Females: Report on 3 Patients Showing the Broad Phenotypic Spectrum. *Child Neurol Open*. 2016 Apr 4;3:2329048X16630673.
51. Sanlaville D, Schluth-Bolard C, Turleau C. Distal Xq duplication and functional Xq disomy. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Feb 20;4:4. doi: 10.1186/1750-1172-4-4.
52. Sanmann JN, Bishay DL, Starr LJ, Bell CA, Pickering DL, Stevens JM, Kahler SG, Olney AH, Schaefer GB, Sanger WG. Characterization of six novel patients with MECP2 duplications due to unbalanced rearrangements of the X chromosome. *Am J Med Genet A*. 2012 Jun;158A(6):1285-91.
53. Scott Schwoerer J, Laffin J, Haun J, Raca G, Friez MJ, Giampietro PF. MECP2 duplication: possible cause of severe phenotype in females. *Am J Med Genet A* 2014;164A:1029–34.
54. Shimada S, Okamoto N, Ito M *et al*. MECP2 duplication (or Xq28 duplication) syndrome in both genders. *Brain Dev* 2013; 35 (5): 411–419
55. Signorini C, De Felice C, Leoncini S, Møller RS, Zollo G, Buoni S, Cortelazzo A, Guerranti R, Durand T, Ciccoli L, D'Esposito M, Ravn K, Hayek J. MECP2 duplication (or Xq28 duplication) Syndrome: Evidence of Enhanced Oxidative Stress. A Comparison with Rett Syndrome. *PLoS One*. 2016 Mar 1;11(3):e0150101.
56. Smyk M, Obersztyń e, Nowakowska B, Nawara M,

## Argumentaire - PNDIS « Duplication du gène *MECP2* »

- Cheung Sw, Mazurczak T, Stankiewicz P, Bocian e. Different-sized duplications of Xq28, including MECP2, in three males with mental retardation, absent or delayed speech, and recurrent infections. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:799–806.
57. Sztainberg Y, Chen HM, Swann JW, Hao S, Tang B, Wu Z, Tang J, Wan YW, Liu Z, Rigo F, Zoghbi HY. Reversal of phenotypes in MECP2 duplication (or Xq28 duplication) mice using genetic rescue or antisense oligonucleotides. *Nature* 2015;528:123–6.
58. Tarquinio DC1, Hou W2, Neul JL3, Kaufmann WE4, Glaze DG3, Motil KJ3, Skinner SA5, Lee HS6, Percy AK7. The Changing Face of Survival in Rett Syndrome and MECP2-Related Disorders. *Pediatr Neurol.* 2015 Nov;53(5):402-11.
59. Trobaugh-Lotrario A, Martin J, López-Terrada D. Hepatoblastoma in a male with MECP2 duplication (or Xq28 duplication) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016 Mar;170(3):790-1.
60. Tsuji-Hosokawa A, Matsuda N, Kurosawa K, Kashimada K, Morio T. A Case of MECP2 duplication (or Xq28 duplication) Syndrome with Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(4):271-276.
61. van esch H, Bauters M, ignatius J, Jansen M, Raynaud M, Hollanders K, Lugtenberg D, Bienvenu T, Jensen LR, Gecz J, Moraine C, Marynen P, Fryns JP, Froyen G. Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet* 2005;77:442–53.
62. van Esch H, Bauters M, Ignatius J, Jansen M, Raynaud M, Hollanders K, Lugtenberg D, Bienvenu T, Jensen LR, Gecz J, Moraine C, Marynen P, Fryns JP, Froyen G. Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet* 2005;77:442–53.
63. Van Esch H. MECP2 duplication (or Xq28 duplication) Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2008 Jan 18 [updated 2014 Oct 9].
64. van esch H. MECP2 duplication (or Xq28 duplication) Syndrome. *Mol Syndromol* 2012;2:128–36. Velinov M, Novelli A, Gu H, Fenko M, Dolzhanskaya N, *et al*: De-novo 2.15 Mb terminal Xq duplication involving MECP2 but not L1CAM gene in a male patient with mental retardation. *Clin Dysmorphol* 18: 9–12 (2009).
65. vignoli A, Borgatti R, Peron A, Zucca C, Ballarati L, Bonaglia C, Bellini M, Giordano L, Romaniello R, Bedeschi MF, epifanio R, Russo S, Caselli R, Giardino D, Darra F, La Briola F, Banderali G, Canevini MP. electroclinical pattern in MECP2 duplication (or Xq28 duplication) syndrome: eight new reported cases and review of literature. *Epilepsia* 2012;53:1146–55.
66. Vandewalle J, Van Esch H, Govaerts K, Verbeeck J, Zweier C, Madrigal I, Mila M, Pijkels E, Fernandez I, Kohlhasse J, Spaich C, Rauch A, Fryns JP, Marynen P, Froyen G. 2009. Dosage-dependent severity of the phenotype in patients with mental retardation due to a recurrent copy-number gain at Xq28 mediated by an unusual recombination. *Am J Hum Genet* 85:809–822.
67. Xi CY, Lu Y, Tan YH, Hua TY, Zhao YJ, Liu XM, Gao H. Analysis of MECP2 gene copy number in boys with autism. *J Child Neurol* 2011;26:570–3.
68. Xu X1, Xu Q, Zhang Y, Zhang X, Cheng T, Wu B, Ding Y, Lu P, Zheng J, Zhang M, Qiu Z, Yu X. A case report of Chinese brothers with inherited MECP2-containing duplication: autism and intellectual disability, but not seizures or respiratory infections. *BMC Med Genet.* 2012 Aug 21;13:75.
69. Yang T, Ramocki MB, Neul JL, Lu W, Roberts L, Knight J, Ward CS, Zoghbi HY, Kheradmand F, Corry DB. Overexpression of methyl-CpG binding protein 2 impairs TH1 responses. *Sci Transl Med* 2012;4:163ra158.
70. Yi Z, Pan H, Li L, Wu H, Wang S, Ma Y, Qi Y. Chromosome Xq28 duplication encompassing MECP2: Clinical and molecular analysis of 16 new patients from 10 families in China. *Eur J Med Genet.* 2016 Jun;59(6-7):347-53.