

# **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*

**Texte du PNDS  
Décembre 2019**

Coordonnateurs : Dr Salima EL CHEHADEH  
Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE

## Sommaire

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>3</b>
<b>SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT .....</b>	<b>4</b>
<b>GUIDE.....</b>	<b>6</b>
1 INTRODUCTION.....	6
1.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de Soins.....	6
1.2 Définition de la maladie et épidémiologie.....	7
2 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE.....	10
2.1 Objectifs.....	10
2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	10
2.3 Circonstances du diagnostic .....	10
2.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel.....	11
2.5 Evaluation de la sévérité et des complications associées .....	11
2.6 Recherche de contre-indications au traitement .....	14
2.7 Annonce du diagnostic et information du patient.....	14
2.8 Conseil génétique .....	15
3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	16
3.1 Objectifs.....	16
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	16
3.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre) .....	16
3.4 Education thérapeutique et aménagement du mode de vie .....	21
3.5 Recours aux associations de patients .....	22
4 SUIVI : CONSULTATIONS ET EXAMENS PARACLINIQUES.....	22
4.1 Objectifs.....	22
4.2 Professionnels impliqués .....	22
4.3 Rythme et contenu des consultations au Centre de Référence/Compétence .....	23
4.4 Examens complémentaires (Tableau 2).....	24
<b>ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS .....</b>	<b>25</b>
<b>ANNEXE 2. COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE, DE COMPETENCE ET DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS .....</b>	<b>27</b>
<b>ANNEXE 3. PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES.....</b>	<b>30</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>31</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
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CRP	C-Réactive Protéine
DI	Déficiência intellectuelle
DILX	Déficiences Intellectuelles Liée à l'X
DS	DéviatiOn 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

## Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de duplication du gène *MECP2* (*MECP2dupS*) (OMIM #300815) est un syndrome rare lié à une duplication de la région distale du bras long d'un chromosome X (région Xq28) impliquant le gène *MECP2* et le plus souvent d'autres gènes contigus.

La taille et le contenu en gènes de la duplication sont variables d'un patient à un autre et peuvent en partie expliquer la variabilité clinique observée chez ces derniers.

Ce syndrome est caractérisé par :

- Une hypotonie précoce, un retard de développement psychomoteur, et une déficience intellectuelle (DI) sévère avec un langage très pauvre voire absent.
- Une spasticité, prédominant aux membres inférieurs.
- Une épilepsie, avec des crises le plus souvent tonico-cloniques généralisées et pharmaco-résistantes.
- Des stéréotypies gestuelles, touchant surtout les mains.
- Des infections répétées, essentiellement pulmonaires.
- Un aspect particulier du visage.
- Des mains et des pieds souvent petits, des doigts effilés, des troubles vasomoteurs des extrémités fréquents.
- Des troubles digestifs comprenant un reflux gastro-œsophagien (RGO) et une constipation chronique.

Peuvent s'y associer de manière variable :

- Des troubles ophtalmologiques.
- Des anomalies génito-urinaires.
- Des signes neuro-orthopédiques auxquels s'ajoutent des complications liées au polyhandicap (cyphoscoliose, luxation de hanches, déformations des pieds).
- Une baisse de l'audition (d'origine mixte).

Le diagnostic peut être évoqué sur la présentation clinique, chez un enfant de sexe masculin présentant un retard des acquisitions et/ou une DI sévère avec stéréotypies associés à une épilepsie et des infections récurrentes pulmonaires ou ORL, ce d'autant qu'il existe une constipation chronique.

Le diagnostic clinique doit être confirmé par la recherche d'une duplication de la région Xq28 comportant le gène *MECP2* après une évaluation dans un centre de référence ou de compétence des « Déficiences intellectuelles de causes rares » ou des « Anomalies du développement et syndromes malformatifs ». Avec la généralisation des technologies d'ACPA (puce à ADN), voire de séquençage haut débit d'exome, un diagnostic non guidé par la clinique, et donc plus précoce au cours de la vie, est de plus en plus fréquent.

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, symptomatique, et comprend des interventions souvent communes à d'autres polyhandicaps (rééducations pluridisciplinaires, appareillage, prise en charge nutritionnelle et respiratoire, soutien psychologique) et d'autres ciblant

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

des besoins plus spécifiques du MECP2dupS (prise en charge des difficultés alimentaires initiales, traitement de l'épilepsie, de la constipation, des infections récurrentes).

Le tableau clinique est évolutif, justifiant une surveillance spécialisée tout au long de la vie.

Le suivi des patients atteints de MECP2dupS doit se faire au minimum annuellement et plus fréquemment si nécessaire selon l'âge et les complications associées, en collaboration avec un centre de référence ou de compétence disposant de l'ensemble des spécialistes nécessaires à une prise en charge multidisciplinaire du polyhandicap et de l'épilepsie.

### Les rôles du médecin traitant sont :

- D'orienter l'enfant vers un centre de référence ou de compétence pour les « Anomalies du développement (CLAD) » ou les « Déficiences intellectuelles de causes rares », pour confirmer le diagnostic.
- De veiller à ce que le suivi du patient soit effectué en coordination avec une équipe référente adaptée.
- D'assurer le suivi et la surveillance de la survenue de complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.
- De transmettre le suivi et l'évolution de l'enfant aux équipes référentes, de vérifier la compréhension des traitements et du suivi par les aidants (parents, tuteurs).
- Au besoin, reprendre l'éducation thérapeutique, si le patient présente une épilepsie, notamment.

### Informations utiles :

- Site d'Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site de la HAS : <https://www.has-sante.fr>
- Site de Genereviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1284/>
- Site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>
- Site de la filière de santé DéfiScience : <http://www.defiscience.org/>

### 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/>

## GUIDE

### 1 Introduction

#### 1.1 Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour le syndrome de duplication du gène *MECP2* (*MECP2dupS*) a été élaboré par des professionnels issus des centres de références des Déficiences intellectuelles de causes rares (Filière de santé DéfiScience) et de la Fédération des Centres Labellisés Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs (FeCLAD) (Filière de santé AnDDI-Rares) et (cf. annexe 2), en collaboration avec la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan National Maladies Rares 2005–2008.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins, conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection « hors liste ».

L'objectif de ce PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de *MECP2dupS*. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de *MECP2dupS* et sera mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de *MECP2dupS*?
- Comment confirmer le diagnostic de *MECP2dupS*?
- Quelles sont les complications associées au *MECP2dupS* ? Comment les identifier et les prendre en charge?
- Quelles sont les modalités d'information sur la maladie et sa prise en charge?

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

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet des filières de santé partenaires.

Site de la filière de santé DéfiScience : <http://www.defiscience.org/>

Site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>

### 1.2 Définition de la maladie et épidémiologie

Le syndrome de duplication du gène *MECP2* (*MECP2dupS*) - synonyme : syndrome de duplication Xq28, syndrome de Lubs - est un trouble neurodéveloppemental génétique rare causé par une duplication de la région terminale du bras long d'un chromosome X (région Xq28) comportant le gène *MECP2* (*dupMECP2*) et d'autres gènes adjacents. Le mode de transmission est lié à l'X et, dans la majorité des cas (plus de 90%), la duplication est héritée de la mère. Plus rarement, elle est survenue *de novo*. Ce syndrome touche très majoritairement les garçons, mais dans de rares cas, les filles qui portent la duplication sur un des deux chromosomes X (hétérozygotes) peuvent présenter des symptômes (cf chapitre « Le *MECP2dupS* chez les filles »).

L'incidence du *MECP2dupS* n'est pas connue mais certains auteurs ont estimé qu'il correspond à environ 1% des cas de DI liée au chromosome X. Il s'agit donc d'une maladie rare, dont la prévalence est inférieure à 1/2000 personnes, selon la définition européenne.

Ce syndrome est caractérisé par une grande variété de symptômes (la taille et le contenu en gènes de la duplication sont très variables) incluant (les chiffres cités concernent les garçons) :

- Une hypotonie précoce et un décalage des acquisitions psychomotrices avec DI sévère à profonde, s'intégrant le plus souvent dans un polyhandicap sévère. Moins de la moitié des patients acquièrent une marche autonome. Dans certains cas, elle est acquise de façon retardée et est instable avec un élargissement du polygone de sustentation. L'hypotonie faciale conduit fréquemment à une attitude « bouche ouverte » avec incontinence salivaire. La majorité des patients n'acquiert pas le langage mais certains peuvent être en mesure de dire quelques mots au cours de la petite enfance ou ont une utilisation limitée de la parole. Cette capacité est souvent progressivement perdue au cours de l'adolescence. La plupart ont de meilleures compétences réceptives qu'expressives. Dans de rares cas, certains garçons conservent l'usage de la parole, qui reste très pauvre, à l'âge adulte. Cependant, certaines capacités de communication et d'interaction non verbales peuvent être mobilisées par ailleurs, en l'absence de syndrome autistique.
- Des signes squelettiques, dans ce contexte de DI sévère avec polyhandicap :
  - ▶ Des troubles de la statique rachidienne (cyphoscoliose, hyperlordose lombaire) en grande partie secondaire à l'hypotonie précoce et globale.
  - ▶ Une attitude en flexion des genoux et flexion antérieure du tronc.
  - ▶ Des pieds plats valgus.

Les signes plus spécifiquement liés au *MECP2dupS* sont représentés par :

- Des stéréotypies gestuelles, présentes chez environ 50% des patients. Il s'agit majoritairement de mouvements des mains (battement, frottement ou serrement), des membres supérieurs et parfois de la tête. Un bruxisme est très souvent présent. Elles apparaissent généralement à l'âge

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

scolaire et peuvent persister, de manière variable, à l'âge adulte, ce qui les distingue des stéréotypies du syndrome de Rett typique, dans lequel l'apparition de stéréotypies manuelles précède ou coïncide avec la perte des mouvements intentionnels des mains entre 1 et 4 ans et tend à diminuer après l'âge de 10 ans.

- Une épilepsie survient chez environ la moitié des patients, avec un âge médian d'apparition de 7 ans (la fréquence semble augmenter avec l'âge). Elle se manifeste par des crises tonico-cloniques généralisées (le plus souvent), toniques, myocloniques, atoniques, des absences, des spasmes tardifs ou des crises partielles complexes. Chez les patients épileptiques, l'EEG est toujours anormal, comportant une activité de fond trop lente, surchargée de pointes-ondes bilatérales, avec rythmes thêta postérieurs. L'épilepsie est pharmaco-résistante dans la majorité des cas. Son apparition peut être suivie d'une régression des acquisitions (parole, utilisation des mains, marche), dans environ 40% des cas, en particulier si l'épilepsie est pharmaco-résistante.
- Une apparente diminution de la sensibilité à la douleur est rapportée par les parents chez la moitié des patients environ.
- Un aspect particulier du visage (front proéminent, hypoplasie médio-faciale, oreilles larges, yeux enfoncés, arête nasale fine et saillante, menton proéminent, lèvre inférieure épaisse).
- Des mains et des pieds de petite taille avec des doigts effilés, et parfois une camptodactylie (déformation en flexion de l'articulation interphalangienne) d'un ou plusieurs doigts.
- Des signes cutanéophanériens :
  - Un livedo (réseau veineux apparent), essentiellement des membres, fréquemment observé dans l'enfance et qui tend à disparaître à l'adolescence.
  - Des troubles vasomoteurs des extrémités, qui paraissent moites, tantôt érythémateuses tantôt pâles.
  - Des cheveux souvent denses et épais, avec une zone plus épaisse sur les parties latérales du front. Les sourcils sont souvent épars.
  - Des anomalies de l'éruption et de la forme des dents, incluant des incisives centrales supérieures proéminentes chez la moitié des patients et une persistance des dents lactéales chez la grande majorité et nécessitant souvent plusieurs extractions dentaires.
- Des troubles digestifs fréquents comprenant :
  - Un reflux gastro-œsophagien (RGO) (dans 50% des cas) et des difficultés de déglutition pouvant s'accompagner de difficultés alimentaires importantes dans les premières semaines de vie avec difficultés de prise pondérale. Ceci peut parfois conduire à la réalisation d'une fundoplicature ou d'une pose de gastrostomie. Ces difficultés alimentaires s'amendent le plus souvent par la suite.
  - Une constipation chronique (80% des cas) à l'origine d'un météorisme abdominal important (40% des cas) et d'épisodes sub-occlusifs; nausées, vomissements et douleurs abdominales peuvent être présents.
- Des infections répétées, essentiellement pulmonaires et ORL (otite moyenne aigue, sinusite), chez plus de 75% des patients. Bien que les troubles de la déglutition y contribuent *via* la survenue de pneumopathies d'inhalation, la physiopathologie de cette prédisposition aux infections respiratoires n'est pas complètement élucidée à ce jour. Des cas de méningite et



## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

d'infections du tractus urinaires sont également décrits, mais moins fréquemment. Il a été récemment démontré que cette susceptibilité aux infections est en partie liée à la combinaison variable d'un déficit en IgA/IgG<sub>2</sub>, d'un taux bas d'anticorps anti-pneumococques et d'une réponse inflammatoire aiguë accrue. Ces infections grèvent le pronostic puisqu'on estime que, associées à la détérioration neurologique et l'épilepsie, elles sont responsables du décès avant l'âge de 25 ans de plus de 25 % des patients.

- Des anomalies neurosensorielles : une baisse de l'audition, le plus souvent légère à modérée, est observée chez un tiers des patients. Cette hypoacousie est le plus souvent de transmission, du fait des otites répétées, mais peut être mixte. Des troubles de la réfraction, surtout à type d'hypermétropie, et la présence d'un strabisme, le plus souvent divergent, sont fréquents (50% et 75% des cas, respectivement).

Peuvent s'y associer de manière moins fréquente et variable :

- ▶ Des anomalies génito-urinaires (hernie inguinale, cryptorchidie, micropénis, hypospadias, dysfonction vésicale),
- ▶ Un retard statural post natal,
- ▶ Une puberté précoce,
- ▶ Une hypertension pulmonaire.

### *Le MECP2dupS chez les filles*

Le MECP2dupS est une affection liée au chromosome X dans laquelle les mères conductrices sont généralement considérées comme étant non atteintes. En effet, la grande majorité des mères conductrices rapportées dans la littérature sont asymptomatiques et présentent un biais complet d'inactivation du chromosome X. Cependant, certaines d'entre elles peuvent manifester des symptômes, le plus souvent d'ordre psychologique ou psychiatrique tels qu'une anxiété généralisée, des symptômes dépressifs, un comportement compulsif.

Dans de rares cas, les filles qui portent la duplication « classique » (interstitielle) sur un chromosome X (hétérozygotes) peuvent présenter une DI non-spécifique et isolée, en général plus modérée que celle des garçons atteints. Dans ce cas précis, le plus souvent, les duplications sont survenues *de novo*, et les études d'inactivation du chromosome X ne montrent pas de biais complet d'inactivation. Néanmoins, dans l'état actuel des connaissances, il n'a pas été établi de corrélation claire entre le ratio d'inactivation du chromosome X, la taille de la duplication et le degré de sévérité de la DI chez ces filles. Il a également été rapporté de très rares cas (moins d'une dizaine) de filles avec DI sévère. Cependant, il n'y a pas eu d'analyse pangénomique réalisée chez l'ensemble de ces patientes pour rechercher une éventuelle autre cause de DI. En conséquence, ces observations sont délicates pour le conseil génétique, notamment pour les situations prénatales.

Dans certains cas très particuliers (duplication résultant d'un remaniement chromosomique tel qu'une translocation entre un chromosome X et un autosome - chromosome non-sexuel -), les filles peuvent développer une forme sévère de la maladie avec un tableau clinique semblable à celui observé chez les garçons atteints (associant DI sévère, infections récurrentes, constipation chronique, épilepsie, développement très pauvre du langage).

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

Ce PNDS concerne uniquement les garçons et les rares filles présentant un phénotype similaire à celui des garçons, à savoir un tableau clinique de MECP2dupS, mais il ne concerne pas les filles présentant un tableau de trouble neurodéveloppemental ou psychiatrique isolé.

## 2 Diagnostic et évaluation initiale

### 2.1 Objectifs

- ▶ Diagnostiquer la maladie ;
- ▶ En apprécier la sévérité et identifier les comorbidités ;
- ▶ Informer le patient et sa famille sur la maladie et les complications associées ;
- ▶ Préciser le conseil génétique ;
- ▶ Expliquer la prise en charge thérapeutique ;

### 2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic de la maladie est du domaine du médecin spécialiste (généticien, neuropédiatre, pédiatre). L'évaluation initiale comme la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, et font intervenir au cours de la vie du patient :

- Des médecins de plusieurs disciplines : généticien, neuropédiatre et neurologue adulte, pédiatres (libéraux, hospitaliers, de centres d'action médicosociale précoce (CAMSP), d'institut médico-éducatif (IME)), médecin de médecine physique et réadaptation (MPR), gastro-entérologue pédiatre et adulte, pneumologue pédiatre et adulte, neuroradiologue, ORL, ophtalmologiste, endocrinologue pédiatre et adulte, orthopédiste pédiatre et adulte, dermatologue, immunologue, urologue,.
- D'autres professionnels et paramédicaux : infirmier(ère), kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien(ne), orthophoniste, diététicien(ne), ergothérapeute, chirurgien-dentiste, orthoptiste, podologue, assistant(e) social(e), éducateur(trice).

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

### 2.3 Circonstances du diagnostic

#### Au cours de la première année de vie

Chez un enfant présentant l'association variable d'une hypotonie, d'un décalage des acquisitions psychomotrices, de difficultés alimentaires associées à un RGO, d'une constipation importante, d'infections respiratoires répétées, avec ou sans élément dysmorphique.

#### Chez l'enfant et l'adulte

Devant un tableau de polyhandicap avec DI sévère et langage très pauvre voire absent associé à une combinaison variable de signes tels que des stéréotypies, une épilepsie, une spasticité, une constipation chronique, des infections respiratoires répétées, et/ou des particularités morphologiques du visage.

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

Avec l'avènement de la recherche de microremaniements chromosomiques par l'ACPA et des techniques de séquençage haut débit d'exome, il est de plus en plus fréquent que la duplication responsable du MECP2dupS soit mise en évidence chez un patient présentant une anomalie du développement, une DI ou un polyhandicap, sans que les éléments cliniques associés évocateurs du syndrome aient pu être identifiés au préalable. Ceci explique que le diagnostic tend à être porté de façon plus précoce au cours de la vie.

### **2.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel**

L'évocation du diagnostic conduit à la recherche de la duplication de la région Xq28 comportant le gène *MECP2* (dupMECP2) par ACPA, disponible dans l'ensemble des CHU, qui permet de confirmer ou d'infirmer le diagnostic clinique. Des études ciblées par MLPA et qPCR ont été longtemps réalisées mais cette démarche diagnostique tend à disparaître.

Une fois le diagnostic établi chez un patient, la recherche de la duplication doit être proposée de façon systématique à sa mère pour en déterminer le caractère *de novo* ou hérité et permettre d'émettre un conseil génétique précis pour les parents du patient et les apparentées à risque de la branche maternelle.

En cas de test génétique négatif (absence de la dupMECP2), alors que le tableau clinique est évocateur, un avis auprès d'un généticien clinicien est indiqué afin de poursuivre les investigations par d'autres analyses génétiques.

Les diagnostics différentiels incluent de nombreux syndromes (et par là, de nombreux gènes) associant une hypotonie précoce, et une DI sévère avec ou sans épilepsie responsable d'un tableau clinique de polyhandicap.

### **2.5 Evaluation de la sévérité et des complications associées**

L'objectif est d'évaluer les complications au moment du diagnostic, pour guider la prise en charge et permettre une orientation vers des spécialistes en cas de complications avérées. La conduite du bilan est dépendante de l'âge au diagnostic (cf. tableau 1).

PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

Tableau 1 – Examens cliniques et paracliniques à réaliser lors du diagnostic

	Anamnèse	Examen clinique	Bilan biologique	Examens paracliniques	Bilan paramédical
<b>A tout âge</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche : <ul style="list-style-type: none"> <li>• d'une constipation,</li> <li>• d'un RGO</li> <li>• d'infections (respiratoires, ORL, urinaires)</li> </ul> </li> <li>- Evaluation de la qualité du sommeil</li> <li>- Si crise épileptique : analyse sémiologique, durée de la crise et impact des crises sur la qualité de vie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen clinique général</li> <li>- État nutritionnel, modalités et qualité de la prise alimentaire</li> <li>- Croissance : poids, taille, périmètre crânien,</li> <li>- Examen neurologique</li> <li>- Examen appareil locomoteur</li> <li>- Examen uro-génital (cryptorchidie, micropénis)<sup>1</sup></li> <li>Avis spécialisé : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avis pneumologique si infections respiratoires répétées</li> <li>- Avis immunologique si infections sévères avec déficit immunitaire</li> <li>- Avis ophtalmologique (strabisme, troubles réfraction)</li> <li>- Avis ORL et audiophonologique (audition, apnées obstructives, infections récurrentes)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS</li> <li>- Dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) (G, A, M)</li> <li>- Sérologies post-vaccinales (anti-tétanos et pneumocoque),</li> <li>- Phénotypage lymphocytaire si NFS, dosage des Ig et /ou sérologies anormaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EEG de veille et de sommeil (si épilepsie clinique)</li> <li>- Polysomnographie si suspicion d'apnées du sommeil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation sociale en vue d'une prise en charge multi disciplinaire (établissements médico-sociaux etc.)</li> <li>- Accompagnement psychologique de la famille si besoin</li> </ul>
<b>Besoins spécifiques du nourrisson</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude de l'audition</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation orthophonique en cas de troubles de la succion/déglutition</li> </ul>
<b>Besoins spécifiques de l'enfant</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Documentation d'une éventuelle régression (en particulier après le début de l'épilepsie)</li> <li>- Evaluation de la spasticité et des déformations orthopédiques</li> <li>- Evaluation des troubles des interactions, du comportement adaptatif</li> <li>Avis spécialisé : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen dentaire</li> <li>- Evaluation orthopédique-MPR (prise en charge de la spasticité, appareillages)</li> <li>- Evaluation endocrinologique (si retard statural, anomalie des organes génitaux externes, puberté)</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Considérer : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiographies du rachis et du bassin si non marchant</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation en ergothérapie</li> <li>- Evaluation orthophonique : oralité, capacités de communication et détermination d'outils de CAA (communication alternative et augmentative) adaptés</li> </ul>

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

		précoce)			
<b>Besoins spécifiques de l'adulte</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation des troubles des interactions, comportement adaptatif</li> </ul> <p>Avis spécialisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépistage de l'ostéoporose pour les non marchants</li> <li>- Examen dentaire</li> <li>- Evaluation orthopédique-MPR (prise en charge de la spasticité, appareillages)</li> </ul>		<p>Considérer :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiographies du rachis et du bassin si non marchant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation en ergothérapie</li> <li>- Evaluation des compétences sociales et de l'autonomie</li> </ul>

<sup>1</sup> Lors de la première consultation

## 2.6 Recherche de contre-indications au traitement

### ○ **Traitements anti-épileptiques :**

Certains traitements peuvent aggraver l'épilepsie. Leur prescription et leur suivi doivent être réalisés par un neuropédiatre ou un neurologue en lien avec un centre de référence ou de compétence des « Epilepsies rares ».

### ○ **Vaccinations :**

Concernant les vaccins vivants atténués : en cas de déficit immunitaire, se reporter aux recommandations vaccinales publiées par le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)

([https://clicktime.symantec.com/3HM2xCvNSpjcyrvsE5aYq3x6H2?u=https%3A%2F%2Fwww.ceredih.fr%2Fuploads%2FRecos\\_Vaccins\\_20091113.pdf](https://clicktime.symantec.com/3HM2xCvNSpjcyrvsE5aYq3x6H2?u=https%3A%2F%2Fwww.ceredih.fr%2Fuploads%2FRecos_Vaccins_20091113.pdf)).

Les autres vaccins doivent être réalisés selon le calendrier vaccinal habituel.

## 2.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite lors d'une consultation dédiée, en présence des deux parents, dans un environnement préservé, en prenant suffisamment de temps et sans devancer les questionnements des parents. Elle est faite par le médecin qui a prescrit l'analyse génétique, en présence de préférence du/de la psychologue du service.

Elle comprend :

- L'explication du diagnostic, dans ses aspects fonctionnels (DI sévère à profonde, polyhandicap, troubles associés) et étiologiques (le *MECP2dupS*).
- L'information sur la maladie (histoire naturelle), ses complications associées, les traitements (modalités, effets indésirables potentiels).
- L'information sur la nécessité et la planification d'une prise en charge multidisciplinaire, d'un suivi régulier et du dépistage des complications éventuelles.
- L'information sur le mode de transmission et des conséquences sur le conseil génétique de la famille.
- L'information sur l'existence d'associations de patients, en remettant leurs coordonnées (Cf Annexe 2).

Il est important de proposer systématiquement une seconde consultation à distance avec le médecin ayant fait l'annonce, notamment pour répondre aux questions des parents. Cette consultation permettra également de rediscuter du conseil génétique des parents (futures grossesses) et des apparentées à risque de la branche maternelle si la duplication est héritée.

Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable en collaboration étroite avec le médecin ou pédiatre traitant. Les associations de patients (cf. annexe 2), dont les coordonnées peuvent être remises à la famille à cette occasion, peuvent être extrêmement utiles.

## 2.8 Conseil génétique

Le conseil génétique doit être évoqué dès l'annonce du diagnostic. De plus, il est préférable qu'une consultation dédiée au conseil génétique soit proposée aux parents afin d'expliquer le risque de récurrence pour d'autres grossesses, et pour les apparentées à risque de la mère (en cas de duplication héritée).

### ***Lorsque la duplication est héritée de la mère :***

S'agissant d'une transmission liée au chromosome X, le généticien identifie sur l'arbre généalogique les femmes apparentées susceptibles d'être porteuses de la duplication et de la transmettre. Le cas échéant, la mère est informée de la nécessité de transmettre cette information à ses apparentées (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale). Elle peut choisir d'informer elle-même les membres de sa famille potentiellement concernés ou autoriser le médecin prescripteur à procéder à leur information (elle lui remet dans ce cas leurs coordonnées).

La mère conductrice a, lors de chaque grossesse, un risque de 50% d'avoir un garçon atteint, et un risque de 50% d'avoir une fille conductrice de la pathologie. Un diagnostic prénatal est possible si le couple en fait la demande : dans un premier temps, vers 10 semaines d'aménorrhée, une détermination de sexe fœtal sur sang maternel est proposée (après datation échographique). Si le fœtus est de sexe masculin, une recherche ciblée de la duplication chez ce dernier est effectuée par FISH et/ou par qPCR/MLPA après réalisation d'une biopsie de trophoblaste (aux environs de 12 semaines d'aménorrhée).

Il a été décrit dans la littérature scientifique, bien que très rarement, des filles présentant un phénotype anormal et ayant hérité la duplication d'une mère asymptomatique. Cependant, dans l'état actuel des connaissances, aucune corrélation entre le ratio d'inactivation du chromosome X, la taille de la duplication, et le degré de sévérité de la DI n'a pu être établie chez ces filles, ce qui rend le conseil génétique difficile chez les couples à risque en termes de pronostic, en particulier dans les situations prénatales. En l'absence de données suffisantes sur les filles symptomatiques ayant hérité leur duplication d'une mère asymptomatique, il n'existe pas à ce jour de recommandation claire concernant les demandes de diagnostic prénatal chez un fœtus féminin lorsque la mère est conductrice. Ces demandes doivent être considérées en fonction de l'histoire familiale et au cas par cas, par le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal où est pris en charge le couple concerné.

Par ailleurs, du fait de la nature de l'anomalie (duplication chromosomique) et selon sa taille, la technique de diagnostic préimplantatoire (DPI) peut être difficile à réaliser. Il est préférable que les demandes de DPI - pour les couples dont la femme est conductrice de la duplication - soient soumises au préalable par le généticien à un centre de DPI, et discutées au cas par cas.

### ***Lorsque la duplication n'est pas héritée:***

L'absence de la duplication chez la mère permet de confirmer la survenue *de novo* de cette dernière chez le patient, ce qui signifie un risque de récurrence théorique très faible (environ 1 %) lors des prochaines grossesses. Ce risque résiduel de récurrence, lié à la possible existence d'une mosaïque germinale, doit être évoqué et peut justifier une demande de la part du couple de bénéficier d'un diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes.

## 3 Prise en charge thérapeutique

### 3.1 Objectifs

- ▶ Dépistage et prise en charge des troubles digestifs (RGO, dénutrition, troubles de déglutition, constipation chronique),
- ▶ Prise en charge des infections répétées,
- ▶ Suivi neuropédiatrique : retard du développement puis polyhandicap (comprenant les complications de l'hypotonie et de la spasticité), prise en charge de l'épilepsie et des éventuels troubles du sommeil) et adaptation thérapeutique,
- ▶ Accompagnement psychologique du patient et de sa famille,
- ▶ Education thérapeutique, en cas d'épilepsie notamment,
- ▶ Prise en charge globale (médicale, paramédicale, sociale) du patient et de sa famille.

### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire entre le médecin du centre de référence ou de compétence des « Anomalies du développement (CLAD) » ou des « Déficiences intellectuelles de causes rares », en relation avec le (neuro)pédiatre ou médecin traitant et les médecins de structures médico-sociales, qui sont au centre des soins et de l'accompagnement du patient (MPR, CAMSP, IME).

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre (*cf.* § 2.2).

### 3.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

La prise en charge thérapeutique est symptomatique et dépend directement des signes présentés par chaque patient. Les décisions concernant l'utilisation de traitements spécifiques doivent être prises par les médecins référents et les autres membres de l'équipe de soins en lien avec les parents du patient. Une discussion ouverte sur les avantages et les risques potentiels, y compris les effets secondaires possibles et les effets à long terme, doit être menée avec la famille, en tenant compte des préférences du patient et de ses parents. La prise en charge doit être multidisciplinaire et adaptée au cas par cas.

#### ○ *Décalage des acquisitions / DI / polyhandicap:*

- ▶ L'approche doit être précoce, globale, pluridisciplinaire et individualisée :

Elle repose sur des interventions médicales (neuropédiatre, médecin MPR), éducative et comportementale (médecins d'IME et autres structures médico-sociales), rééducative et réadaptative (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, ergothérapie, musicothérapie, balnéothérapie, équithérapie etc.) et sociale (mesures, dispositifs et structures d'accompagnement et de vie) afin d'optimiser les apprentissages, le comportement adaptatif et la qualité de vie des patients. Ces rééducations doivent être modulées en fonction des compétences et des besoins du patient et de l'organisation familiale. La continuité des rééducations paraît importante quelle que soit la phase de la pathologie, afin de promouvoir le développement de nouvelles compétences et de limiter la régression. Certains enfants peuvent présenter une régression de certaines de leurs compétences, notamment lors de l'émergence d'une épilepsie ou à l'adolescence ;



## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

ils peuvent être en mesure de les réapprendre en partie avec une thérapie adaptée. Une intensification des thérapies peut être proposée, une fois la phase aiguë passée, permettant parfois une récupération fonctionnelle intéressante. Chez les patients ayant peu ou pas de communication verbale, ce qui est le cas dans la très grande majorité des cas, l'usage de méthodes de communication augmentative et alternative (pictogrammes, langage des signes) par les parents et les soignants doit être proposée le plus précocement possible afin de permettre la construction d'une communication tant réceptive qu'expressive.

- ▶ **L'organisation pluri-professionnelle rééducative :**

Peut se faire en libéral ou dans le cadre de structures de type CAMSP (chez l'enfant de 0 à 6 ans), SESSAD, puis IME, MAS, FAM, en fonction de l'âge. La scolarisation se fait habituellement en milieu spécialisé mais des intégrations sont possibles en maternelle dans le cadre d'un PPS (Projet Personnalisé de Scolarisation), le plus souvent avec aide humaine (AVS ou AESH).

- ▶ **Une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) :**

Sera demandée auprès de la MDPH, notamment pour obtenir la prise en charge de certaines rééducations non remboursées lorsqu'elles sont faites en libéral (psychomotricité, etc.).

- ▶ **Kinésithérapie :**

Elle contribue à renforcer le tonus musculaire, prévenir et prendre en charge la spasticité, entretenir les amplitudes articulaires et limiter les rétractions, aider au maintien des acquis, accompagner et stimuler les acquisitions posturo-motrices du jeune enfant. Des séances de kinésithérapie respiratoires peuvent être nécessaires en cas de pneumopathies répétées.

- ▶ **Psychomotricité :**

Elle favorise le travail de contrôle postural, de changements de position et de coordination et facilite les acquisitions motrices du jeune enfant (intégration sensorielle).

- ▶ **Ergothérapie :**

Elle aide à l'apprentissage ou à la suppléance de certaines habiletés essentielles dans la vie quotidienne ; il sera important de décomposer chaque activité en sous-tâches afin d'en faciliter l'apprentissage. L'ergothérapeute coordonne l'aménagement d'un environnement adapté et la mise en place de matériel de soutien ou de suppléance fonctionnelle, en cas de perte de la marche notamment.

- ▶ **Orthophonie :**

Dans les premières années de vie, la rééducation de l'oralité aide à la prise en charge de l'incontinence salivaire (l'utilisation de patchs de scopolamine peut être discutée au cas par cas) et des troubles de la déglutition. Plus tard, elle a pour objectif la stimulation précoce du développement de la communication. Une rééducation en orthophonie par une méthode utilisant des signes et pictogrammes (Makaton, PECS (Système de Communication par Échange d'Images)), en l'adaptant au niveau de fonctionnement intellectuel et d'abstraction, peut être envisagée.

- ▶ **Prévention de la fragilité osseuse :**

Comme chez tout patient présentant un polyhandicap, le traitement par vitamine D doit être mis en place (cf chapitre *Prise en charge thérapeutique - Endocrinologie*) ainsi que des apports en calcium adaptés à l'âge. En cas de dénutrition, de traitement antiépileptique, notamment par valproate, de chirurgie orthopédique programmée et

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

chez les patients non marchants, prévoir un bilan d'ostéoporose (consultation spécialisée).

- **Prescription d'appareillages, d'aides techniques et d'orthèses :**

Prescrits par l'orthopédiste ou le rééducateur fonctionnel, ils peuvent comprendre un corset en cas de cyphoscoliose, un verticalisateur, un lit médicalisé, un corset-siège, une poussette spécialisée, des chaussures orthopédiques, des orthèses de posture. Ils doivent être régulièrement réévalués (éviter l'apparition d'escarres) et adaptés à la croissance de l'enfant.

- **Prévention de la dénutrition :**

L'évaluation de la croissance et des apports nutritionnels doit être réalisée au minimum annuellement par une diététicienne.

- **La scolarisation :**

La choix de la structure dépend du niveau de développement intellectuel, de communication et moteur. Le plus souvent, compte tenu de la sévérité de ces atteintes, elle a lieu dans un établissement médicosocial. Il est possible de proposer une unité pédagogique aux enfants dont le niveau de fonctionnement cognitif rend cette démarche pertinente ; les apprentissages sont également tournés vers les habiletés de la vie quotidienne. Toute autre forme d'intégration en collectivité est importante à favoriser.

- **Prise en charge sociale :**

L'accompagnement social doit prendre en compte la DI et l'évolution possible vers une régression neurologique. Elle est particulièrement importante au moment de la transition enfant adulte afin d'aider au mieux l'orientation du patient à l'âge adulte.

- **Accompagnement psychologique :**

Un accompagnement psychologique doit être proposé aux parents et/ou à la fratrie, lors de l'annonce diagnostique et au cours de l'évolution de la maladie.

La morbidité globale du syndrome, liée en grande partie aux complications du polyhandicap, au risque d'infection sévère et à l'épilepsie pharmaco-résistante, est souvent à l'origine d'une angoisse majeure chez les parents. Les familles sont également fréquemment préoccupées par la fréquence élevée des infections respiratoires qui nécessitent de nombreuses hospitalisations.

A noter : les patients ont une sensibilité à la douleur qui semble diminuée et des difficultés voire une incapacité à exprimer leurs symptômes, ce qui peut entraîner un retard au diagnostic de certaines complications. Il est donc indispensable de savoir prendre en compte une plainte modérée qui peut être un signe d'alerte d'une complication débutante.

- **Epilepsie et spasticité:**

- Le traitement de l'épilepsie n'est pas spécifique au MECP2dupS et doit être initié, suivi et régulièrement adapté par un neuropédiatre ou un neurologue. Un avis auprès d'un centre de référence ou de compétence des « Epilepsies rares » peut être nécessaire. Le traitement pharmacologique repose sur des molécules adaptées au syndrome épileptique présenté par le patient, en tenant compte des effets secondaires potentiels, de la fréquence des crises et du profil du patient. Les traitements tels que le valproate de sodium, la lamotrigine et l'éthosuximide, seront préférés à la carbamazépine et l'oxcarbazépine, qui peuvent majorer la fréquence de certaines crises. Le taux de pharmacorésistance à l'adolescence est élevé et des réévaluations régulières seront nécessaires, en lien avec un centre de référence ou de compétence des « Epilepsies rares ». La surveillance des effets secondaires potentiels est importante chez ces enfants porteurs de polyhandicap. En cas d'épilepsie particulièrement sévère et pharmaco-

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

résistante, avec des crises pluriquotidiennes responsables de chutes et de blessures (crises atoniques ou spasmes), peuvent être discutés au cas par cas une chirurgie palliative (stimulateur du nerf vague, callosotomie) ou un régime cétogène. Un casque de protection adapté peut être prescrit. Les règles d'hygiène de vie plus générale s'appliquent également chez ces patients : consulter rapidement en cas d'éruption cutanée (traitement par lamotrigine et risque d'allergie), bonne observance du traitement, agenda des crises, traiter toute douleur chronique digestive ou orthopédique, prendre en charge les troubles du sommeil, etc. Un protocole de traitement en cas de crise prolongée ou de crises répétées peut être mis en place par le neurologue ou le neuropédiatre (repose sur l'usage d'une benzodiazépine par voie buccale ou rectale).

- ▶ Dans certains cas, un traitement visant à diminuer la spasticité et les contractures (par voie générale comme le baclofène, ou local comme des injections de toxine botulique par exemple) peut être initié, mais doit être prescrit et encadré par un médecin MPR.

### ○ *Gastro-entérologie* :

La prise en charge des troubles digestifs associe :

- ▶ Le traitement symptomatique du RGO (inhibiteurs de la pompe à protons, anti-H2) et de la constipation (traitements usuels), à tout âge, associé aux mesures hygiéno-diététiques.
- ▶ La prévention, le suivi et la prise en charge des difficultés alimentaires précoces et des troubles de la déglutition pour prévenir les pneumopathies d'inhalation et la dénutrition : rééducation orthophonique de l'oralité, pose d'une gastrostomie percutanée d'alimentation par une équipe entraînée aux situations de polyhandicap si indiquée ; cette proposition doit résulter d'une concertation pluridisciplinaire en tenant compte de l'avis de la famille.

### ○ *ORL*:

- ▶ La prise en charge des infections ORL et des apnées obstructives du sommeil est essentielle:
  - Evaluation du sommeil (agenda de sommeil),
  - Enregistrement polysomnographique en cas de somnolence diurne, de ronflement, de sueurs anormales,
  - Adresser vers un spécialiste du sommeil pour la prise en charge,
  - Discuter au cas par cas, dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire et selon le degré de handicap, la réalisation d'une adénotonsillectomie et la prescription d'une ventilation nocturne non invasive.

### ○ *Infections récurrentes* :

- ▶ Les infections respiratoires pouvant se compliquer rapidement et nécessiter une hospitalisation, il est recommandé de débiter une antibiothérapie adaptée rapidement.
- ▶ En cas de pneumopathies à répétition doivent être discutés :
  - La prescription d'une antibiothérapie prophylactique alternée, et parfois d'un aspirateur de mucosités.
  - La prescription ou l'intensification de la kinésithérapie respiratoire.
  - En cas de difficultés respiratoires persistantes, l'utilisation adaptée, après avis spécialisé, d'un appareil de ventilation non-invasive (VNI).
  - En cas de pneumopathies d'inhalation :

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

- La pose d'une gastrostomie d'alimentation (après concertation pluridisciplinaire).
  - L'orthophonie (rééducation de l'oralité).
- ▶ Les patients qui développent des infections sévères et récurrentes dans un contexte de déficit immunitaire significatif doivent être évalués par un immunologiste d'un centre de référence ou de compétence des « Déficiences immunitaires héréditaires » (liste actualisée sur <https://www.ceredih.fr/locations/centers>).
  - ▶ Concernant les vaccins vivants atténués : en cas de déficit immunitaire, se reporter aux recommandations vaccinales publiées par le Centre de référence des déficiences immunitaires héréditaires (CEREDIH) ([https://clicktime.symantec.com/3HM2xCvNSpjcyrvsE5aYq3x6H2?u=https%3A%2F%2Fwww.ceredih.fr%2Fuploads%2FRecos\\_Vaccins\\_20091113.pdf](https://clicktime.symantec.com/3HM2xCvNSpjcyrvsE5aYq3x6H2?u=https%3A%2F%2Fwww.ceredih.fr%2Fuploads%2FRecos_Vaccins_20091113.pdf)). Les autres vaccins doivent être réalisés selon le calendrier vaccinal habituel.
- **Cardiologie/Pneumologie :**
    - ▶ L'hypertension pulmonaire, lorsqu'elle est diagnostiquée, doit être suivie et prise en charge par un cardiologue/cardiopédiatre ou un pneumologue/pneumopédiatre. Un avis peut être demandé auprès d'un spécialiste d'un centre de référence ou de compétence de l'« Hypertension pulmonaire » (liste des centres disponible sur <http://www.reseau-htap.fr/reseau-francais-htap/carte-de-france.asp>).
  - **Ophthalmologie :**
    - ▶ Le strabisme et les troubles de la réfraction (hypermétropie le plus souvent) doivent être suivis et corrigés.
  - **Soins dentaires :**

Ils nécessitent :

    - ▶ Une hygiène dentaire classique avec brossage.
    - ▶ Un suivi régulier.
    - ▶ Un avis spécialisé en cas de persistance de la dentition lactéale et - ou de malocclusion.
    - ▶ L'examen dentaire, difficile à réaliser chez ces enfants déficients et parfois anxieux, peut être réalisé dans des structures adaptées (structures hospitalières de prise en charge de soins dentaires ou structures adaptées aux soins des personnes handicapées).
  - **Orthopédie / Rééducation fonctionnelle et de réadaptation :**

La prise en charge orthopédique concerne :

    - ▶ La prise en charge de la cyphoscoliose (port d'un corset, chirurgie).
    - ▶ La prise en charge de la spasticité, des rétractions et déformations articulaires (des injections de toxine botulique peuvent être indiquées dans certains cas).
    - ▶ La prise en charge d'une éventuelle luxation de hanche (chirurgie).
    - ▶ La prise en charge des troubles de la statique (chaussures adaptées, semelles, orthèses, attelles, siège coque, verticalisateur).
  - **Endocrinologie :**
    - ▶ Comme pour tout enfant, le traitement prophylactique par vitamine D doit être mis en place : 600 à 1000 UI/jour selon le mode d'allaitement de 0 à 18 mois, une ampoule de

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

25OHD3 10 000 UI tous les 3 mois par voie orale en période hivernale de 18 mois à 5 ans et à l'adolescence, en fonction des réserves mesurées chez l'adulte. Les apports calciques doivent être régulièrement évalués et adaptés à l'âge.

- ▶ En cas de micropénis, cryptorchidie ou de puberté précoce, un avis spécialisé en endocrinologie pédiatrique est indiqué.
- ▶ En cas de dénutrition, de traitement antiépileptique, notamment par valproate, de chirurgie orthopédique programmée et chez les patients non marchants, prévoir un bilan d'ostéoporose.
- ▶ En cas de retard statural important, un déficit en hormone de croissance doit être recherché et un traitement de substitution par hormone de croissance peut être discuté au cas par cas avec un spécialiste le cas échéant.

### ○ **Urologie :**

- ▶ Chirurgie de hernie inguinale.
- ▶ Abaissement testiculaire chirurgical en cas de cryptorchidie.

## **3.4 Education thérapeutique et aménagement du mode de vie**

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soins. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication des aidants du patient ayant un MECP2dupS. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

L'éducation thérapeutique porte en particulier sur les points suivants :

### ○ En cas d'épilepsie :

- ▶ Reconnaître la crise : perte de connaissance, chute de la tête, absence, mouvements ou comportement inhabituels.
- ▶ Savoir gérer la crise :
  - Rassurer le patient, le mettre en position latérale de sécurité.
  - Si crise prolongée de plus de 5 minutes, utilisation d'une benzodiazépine d'urgence. Appel du SAMU si crise persistante.
  - Un protocole d'urgence personnalisé en cas de crise doit être établi avec le neuropédiatre ou le neurologue traitant, et peut être transmis au SAMU sous forme de fiche « patient remarquable » en cas de sévérité particulière.
  - Des mesures de protection vis-à-vis des crises avec chutes traumatiques doivent être mises en place.

### ○ En cas de fièvre élevée (> 39°C) :

- ▶ Savoir mettre en place des mesures physiques et pharmacologiques anti-pyrétiques.
- ▶ Contrôler régulièrement la température et consulter en cas de persistance au-delà de 48h et/ou si s'associe à des signes respiratoires (toux, dyspnée) et/ou des signes douloureux (agitation, repli sur soi...).

### ○ En cas de constipation sévère :

- ▶ Connaître les règles d'hygiène et d'équilibre alimentaire (importance des fibres et de l'hydratation), lutter contre l'immobilisme, reconnaître les signes d'occlusion intestinale.
- ▶ Traitements symptomatiques (traitement médicamenteux, lavements).

### ○ En cas de mise en place d'une nutrition entérale sur sonde nasogastrique ou gastrostomie :

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

- ▶ Savoir utiliser et adapter le matériel, savoir effectuer les soins de stomie.
- En cas d'appareillage en pression positive continue (PPC) pour apnées du sommeil :
  - ▶ Savoir utiliser et adapter le matériel.
- En cas de difficultés respiratoires:
  - ▶ Savoir utiliser un aspirateur de mucosités.
  - ▶ Savoir utiliser un appareil de VNI.
- Les techniques de communication alternative et augmentative : leur utilisation doit être précoce, adaptée aux capacités du patient (motrices et cognitives), en tenant compte dans le choix de l'outil des capacités intellectuelles et donc de la symbolique. Il est important de le faire de façon suffisamment précoce et soutenue, en impliquant d'emblée et beaucoup les parents, aidants et soignants à travers une éducation thérapeutique ciblée.

### 3.5 Recours aux associations de patients

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix de les contacter revenant toujours aux parents du patient. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches. Les associations favorisent les échanges entre des familles touchées par une même maladie en leur donnant la possibilité de partager en groupe autour d'un même vécu quotidien, mais aussi avec des médecins et/ou des accompagnants professionnels (psychologues entre autres).

## 4 Suivi : consultations et examens paracliniques

### 4.1 Objectifs

- ▶ Coordonner la prise en charge,
- ▶ Surveiller l'apparition de complications,
- ▶ Inciter à la prise en charge des comorbidités,
- ▶ Informer les patients et leurs familles sur l'évolution des connaissances,
- ▶ Informer le médecin traitant et les médecins des structures d'accueil (en cas de semi-internat ou internat),
- ▶ Aider le passage de l'enfance à l'âge adulte. Ainsi, à la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

### 4.2 Professionnels impliqués

Le suivi est le plus souvent coordonné par le neuropédiatre et le généticien clinicien du Centre de référence ou de compétence des « Anomalies du développement » ou des « Déficiences intellectuelles de causes rares ». L'enfant doit également être suivi de façon régulière par un pédiatre ou un médecin traitant, ainsi que le médecin de l'établissement médico-social, informés des possibles complications intercurrentes.

Selon l'évolution et les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes : médecin de MPR, gastro-entérologue pédiatre et adulte, neurologue adulte, pneumologue pédiatre et adulte, endocrinologue pédiatre et adulte, orthopédiste pédiatre et adulte, réanimateur pédiatre et adulte, ophtalmologiste, urologue pédiatre et adulte.

Différents professionnels interviennent également dans la prise en charge et le suivi des patients: infirmier(ère), masseur-kinésithérapeute, psychologue, chirurgien-dentiste, orthoptiste,

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

psychomotricien(ne), orthophoniste, éducateur spécialisé, assistant(e) social(e) etc. Ce(tte) dernier(ère) a un rôle essentiel, notamment pour l'aide aux démarches administratives (dossier MDPH etc.), le lien avec les instances administratives et le service social du secteur (s'il n'en fait pas partie), le suivi de l'intégration scolaire, l'information sur la législation par rapport au handicap (mise en place de mesures de protection juridique à la majorité). Par ailleurs, l'enfant sera en général aussi pris en charge par des centres de soins adaptés à ses difficultés globales (centre d'action médicosociale précoce (CAMSP), services d'éducation spécialisée et de soins à domicile (SESSAD), etc.). Le neuropédiatre ou neurologue du centre de compétence ou de référence est disponible comme interlocuteur privilégié du personnel de ces centres afin d'optimiser la prise en charge apportée au patient. Il joue un rôle central dans la coordination du suivi et doit travailler en étroite relation avec le pédiatre traitant ou médecin traitant chez l'adulte.

### 4.3 Rythme et contenu des consultations au Centre de Référence/Compétence

Examen systématique 2 fois par an entre 0 et 2 ans puis une fois par an dans un centre de référence (généticien/neuropédiatre puis généticien/neurologue). Plus fréquemment si complications associées.

Suivi habituel par le pédiatre traitant ou le médecin généraliste si adulte.

#### ○ **Systematique**

##### ▶ Anamnèse :

- Recherche de troubles digestifs (RGO, constipation chronique) et de troubles de la déglutition.
- Dépistage des infections récurrentes.
- Si présence d'une épilepsie : évaluer l'indication de réaliser un EEG, agenda des crises, évaluer l'indication de débuter un traitement antiépileptique. Si traitement épileptique déjà débuté, adaptation de la posologie du (des) traitement(s) selon sa tolérance et son efficacité. Présence d'une éventuelle régression neurologique.
- Dépistage des apnées du sommeil (ronflement, sueurs nocturnes, somnolence diurne); si besoin, réalisation d'une polysomnographie.

##### ▶ Examen clinique:

- Examen clinique général, dépistage des complications.
- Croissance : poids, taille, périmètre crânien, IMC, stade pubertaire, état nutritionnel.
- Evaluation neurologique : évaluation fonctionnelle (transfert, périmètre de marche si nécessaire), examen segmentaire avec évaluation de la spasticité et de ses conséquences orthopédiques (déformations des pieds et du bassin en particulier) ; évaluation des interactions, de la communication y compris non-verbale, du comportement adaptatif ; évaluation des coordinations.
- Dépistage de signes évocateurs d'une hypertension pulmonaire : dyspnée, tachypnée, douleurs thoraciques, souffle cardiaque en particulier d'insuffisance tricuspide, signes d'insuffisance cardiaque droite (hépatomégalie, œdèmes des membres inférieurs), lipothymies et syncope.

##### ▶ Avis spécialisés :

- Consultation ophtalmologique : exploration d'un strabisme, recherche de troubles de la réfraction.

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

- Examen dentaire : persistance de dents lactéales nécessitant une avulsion, occlusion etc.
  - Consultation orthopédique ou de MPR: prise en charge des troubles de la statique vertébrale, des rétractions, de la spasticité, prescription d'appareillages.
  - Consultation endocrinologique : dépistage de l'ostéoporose pour les non marchants, bilan endocrinologique en cas de puberté précoce.
  - Entretien avec l'assistant(e) social(e) : évaluer les difficultés d'insertion entraînées par la multiplicité des handicaps, prestations sociales et compensations.
  - Evaluation de la qualité de vie et de la connaissance de la maladie par les patients et/ou leur entourage.
  - Rappel de l'intérêt du lien associatif (soutien, échange d'expérience et contribution à l'éducation thérapeutique).
- **Si besoin**
- Evaluation psychomotrice chez l'enfant,
  - Consultation gastroentérologique,
  - Consultation ORL si apparition d'infections ORL répétées, de ronflement/apnées du sommeil (recherche d'une obstruction des voies aériennes supérieures),
  - Consultation pneumologique : conséquences respiratoires en cas d'infections récurrentes,
  - Consultation cardiologique : si présence d'une hypertension pulmonaire,
  - Accompagnement psychologique.

### 4.4 Examens complémentaires (Tableau 2)

**Tableau 2 – Examens complémentaires nécessaires au suivi des patients atteints de MECP2dupS**

Examen	Périodicité/Indication
<b>Si besoin</b>	
EEG de veille et de sieste	Indication et rythme à discuter selon la situation épileptologique du patient
NFS Dosage pondéral des immunoglobulines Sérologie post-vaccinale (anti-tétanos et pneumocoque) Phénotypage lymphocytaire si les examens ci-dessus sont anormaux	Si infections répétées et sévères : prendre contact avec un immunologiste d'un CRMR du CEREDIH ( <a href="https://www.ceredih.fr/locations/centers">https://www.ceredih.fr/locations/centers</a> )
Radiographie de rachis et du bassin	Si patient non marchant Si nécessité d'ajustement des appareillages En cas de signes cliniques de scoliose/luxations de hanche
Radiographie de thorax	Si infections respiratoires répétées
Polysomnographie	En cas de ronflement ou apnées du sommeil objectivées
Echographie cardiaque	En cas de signes d'hypertension pulmonaire



## 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 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, CHRU 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

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

- 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* »
- 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

## 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 « Déficiences 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

- 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.faivre@chu-dijon.fr

Tel 03 80 29 53 13

### 2 - Centres de référence

Les CRMR listés ci-dessous sont rattachés à 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 « 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 « 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 « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Pr. Vincent DES PORTES - CHU de LYON - Filière DéfiScience

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

- CREER « Epilepsies rares » - Dr Sylvain RHEIMS - CHU de LYON - Filière DéfiScience
- CCMR « Maladies vasculaires rares » - Pr Laurent GUIBAUD – CHU de Lyon – Filière FAVA-Multi

### Marseille

- CRMR « Anomalies du développement et syndromes malformatifs, Région Sud-Est », Pr Nicole PHILIP - APM de Marseille - Filière AnDDI-Rares
- CRMR « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Pr Mathieu MILH - APM de Marseille - Filière DéfiScience
- CREER « Epilepsies rares » - Pr Fabrice BARTOLOMEI - APM 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 « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Dr Delphine Héron, Hôpital Pitié Salpêtrière - Laboratoire de diagnostic des malformations corticales cérébrale - Pr Thierry BIENVENU. APHP Hôpital Cochin – Filière DéfiScience

#### Hôpital Robert Debré

- CRMR « 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 Stéphane 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 « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Pr Nadia BAHIBUISSON - APHP Hôpital Necker - Filière DéfiScience
- CRMR « 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 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 « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Pr Thierry BILLETTE DE VILLEMEUR - APHP Hôpital Trousseau - Filière DéfiScience

### Rennes

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

- CRMR « 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 ODEMENT - CHU de Rennes - Filière AnDDI-Rares

### Saint-Etienne

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

### Strasbourg

- CRMR « Déficience Intellectuelles de causes rares » - Dr Salima EL CHEHADEH - CHRU de Strasbourg - Filière DéfiScience
- CREER « Epilepsies rares » - Dr Anne DE SAINT MARTIN - CHRU de Strasbourg - Filière DéfiScience
- CCMR « Maladies Rares à expression psychiatrique » - Pr Carmen SCHRODER - CHRU de Strasbourg - Filière DéfiScience
- CRMR coordonnateur « Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO) » - Pr Hélène DOLLFUS – CHRU de Strasbourg – Filière SENSGENE
- CCMR « Maladies digestives rares (MaRDI) » - Dr Julie REBEUH – CHRU 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.rettsyndrome.org>, International Rett Syndrome Foundation.
- <http://www.mecp2duplicationuk.org.uk>, MECP2 Duplication UK

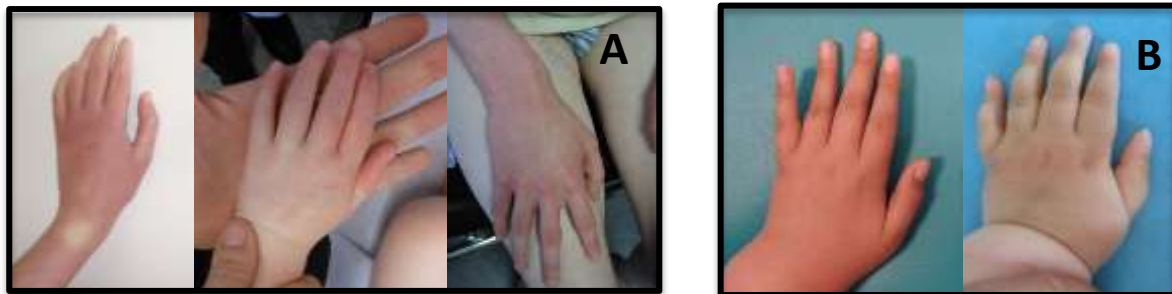
### Annexe 3. Principaux signes cliniques

**Photo 1 :** Visage d'un enfant atteint du syndrome de duplication du gène *MECP2* (d'après Clayton-Smith *et al.*, Eur J Hum Genet 2009;**17**(4):434-43).

Noter l'aspect hypotonique du visage avec l'attitude "bouche ouverte", l'arête nasale fine, le front proéminent, l'hypoplasie médio-faciale, la petite bouche, la distension abdominale liée à une constipation chronique, le livedo.



**Photo 2 :** Aspect des mains de patients atteints de MECP2dupS. Noter les troubles vasomoteurs (A) et l'aspect fuselé des doigts (B). D'après Miguet *et al.*, 2018. [J Med Genet.](#) 2018 Jun;55(6):359-371. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104956.



**Photo 3 :** Aspect de livedo des membres de patients atteints de MECP2dupS. D'après Miguet *et al.*, 2018. [J Med Genet.](#) 2018 Jun;55(6):359-371. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104956.



## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

**Photo 4 :** Posture en flexion des genoux et du tronc de patients atteints de MECP2dupS. D'après Miguet *et al.*, 2018. [J Med Genet.](#) 2018 Jun;55(6):359-371. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104956.



## Références bibliographiques



## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

1. 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.
2. 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.
3. 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, Vandendreijt 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.
4. 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 syndrome. *J Clin Immunol* 2015;35:168–81.
5. 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 Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 May;37(5):466-468.
6. Belligni EF, Palmer RW, Hennekam RC. MECP2 duplication in a patient with congenital central hypoventilation. *Am J Med Genet A*. 2010 Jun;152A(6):1591-3.
7. 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.
8. Budisteanu M, Papuc SM, Tutulan-Cunita A, Budisteanu B, Arghir A. Novel clinical finding in MECP2 duplication syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Jul;20(7):373-5.
9. Campos M Jr1, 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.
10. Carvalho CM, Zhang F, Liu P, Patel A, Sahoo T, Racino CA, Shaw C, Peacock S, Pursley A, Tavayev YJ, Ramocki MB, Nawara M, Obersztyn 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.
11. 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.
12. Chao HT, Zoghbi HY, Rosenmund C. MeCP2 controls excitatory synaptic strength by regulating glutamatergic synapse number. *Neuron* 2007;56:58–65.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Cukier HN1, Lee JM, Ma D, Young JI, Mayo V, Butler BL, Ramsook 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 and novel alterations in MBD5, MBD6, and SETDB1. *Autism Res*. 2012 Dec;5(6):385-97.
17. 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, Hsich 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.
18. 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.
19. 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, Perretton -, Portes D 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,



## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

- 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, Journel 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, Wiczorek D. De novo MeCP2 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 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 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 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, Journel 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, Geck 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, Schrander-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.
  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-Bastarud 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

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

- 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 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 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 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 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 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 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-kB 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 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 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 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 Syndrome: Evidence of Enhanced Oxidative Stress. A Comparison with Rett Syndrome. *PLoS One.* 2016 Mar 11;11(3):e0150101.
  56. Smyk M, Obersztyn e, Nowakowska B, Nawara M, 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 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 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 Syndrome with Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(4):271-276.
  61. van esch H, Bauters M, ignatius J, Jansen M,

## PNDS « Duplication du gène *MECP2* »

- 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 Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, 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 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 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, Kohlhase 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.