



Une brève histoire du syndrome de duplication MECP2 : 20 ans de compréhension clinique

Daniel Ta^{1*}, Jenny Downs^{1,2}, Gareth Baynam^{1,3,4}, Andrew Wilson^{1,5}, Peter Richmond^{1,5,6} et Helen Leonard¹ 

Abstrait

Le syndrome de duplication MECP2 (MDS) est un trouble neurodéveloppemental rare, lié à l'X, causé par une duplication du gène méthyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) - un gène dans lequel des mutations de perte de fonction conduisent au syndrome de Rett (RTT). Le SMD a une prévalence estimée de naissances vivantes chez les hommes de 1/150 000. Les principales caractéristiques du SMD comprennent la déficience intellectuelle, le retard de développement, l'hypotonie, les convulsions, les infections respiratoires récurrentes, les problèmes gastro-intestinaux, les caractéristiques comportementales de l'autisme et les caractéristiques dysmorphiques, bien que ces comorbidités ne soient pas encore comprises avec une granularité suffisante. Cette revue a couvert les deux dernières décennies d'études de cas et de séries de SMD depuis la découverte du trouble en 1999. Après avoir passé en revue de manière exhaustive les caractéristiques rapportées, cette revue a identifié des domaines de connaissances limitées que nous recommandons d'aborder en améliorant le phénotypage de ce trouble à travers une collecte internationale de données. Cet effort servirait également à délimiter le chevauchement clinique entre le MDS et le RTT.

introduction

La compréhension clinique du syndrome de duplication MECP2 (MDS; OMIM 300260) a été limitée à la fois par sa rareté et la courte histoire de sa reconnaissance en tant que trouble distinct. Bien que le phénotype syndromique ait été décrit en 1999 par Lubs et ses collègues [1], ce n'est qu'en 2005 que la duplication du gène MECP2 a été signalée comme étant une cause de déficience intellectuelle (DI) dans la première série de cas sur le trouble [2]. De plus, le terme «syndrome de duplication MECP2» n'a été inventé qu'en 2009 [3, 4]. Il y a un manque d'études épidémiologiques sur les SMD, avec une seule étude australienne estimant la prévalence à la naissance à 0,65/100 000 (1/150 000) naissances vivantes et 1/100 000 pour les hommes (bien qu'il soit probable que ce soit une sous-estimation de la prévalence vraie) [5]. En un peu plus de 20 ans d'études de cas/séries, il a été documenté que le phénotype du SMD consistait en ID, retard de développement, hypotonie, prédisposition aux infections, épilepsie,

problèmes gastro-intestinaux (GI) et caractéristiques dysmorphiques ainsi qu'une variété d'autres comorbidités [1–87].

Des études antérieures sur la disomie fonctionnelle de duplications Xq28 plus grandes et cytogénétiquement visibles, y compris le gène MECP2, ont documenté des caractéristiques telles que la microcéphalie, un palais anormal et des organes génitaux hypoplasiques, dont certaines peuvent être attribuables à d'autres gènes [11]. En tant que tel, cet examen se concentrera sur les duplications sous-microscopiques impliquant le gène MECP2 qui peuvent inclure des gènes proches cliniquement pertinents tels que IRAK1, L1CAM et RAB39B. Cet examen documentera l'histoire de 20 ans de publications de recherche qui ont contribué à la compréhension clinique actuelle des patients atteints de SMD et des femmes porteuses, ainsi que la fonction biologique et la pertinence du gène MECP2 dans la maladie.

Rôle du gène MECP2 dans la fonction et la maladie Fonction biologique de MECP2

Methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2) est une protéine nucléaire codée par le gène MECP2 (OMIM 300005) situé sur le bras long (q) du chromosome X (Xq28). MeCP2 est une protéine ubiquitaire, mais elle est le plus fortement exprimée dans les neurones postnatals du cerveau [88], augmentant après la naissance avec l'âge et la neurogenèse [89].

*Correspondance: daniel.ta@telethonkids.org.au

¹ Telethon Kids Institute, Université d'Australie-Occidentale, Perth, WA, Australie

La liste complète des informations sur l'auteur est disponible à la fin de l'article



En 1992, MeCP2 a été découvert par le Dr Adrian Bird comme un répresseur transcriptionnel de l'expression génique qui se lie symétriquement aux dinucléotides méthylés cytosine-guanine (5'-CpG 3') dans l'ADN pour modifier la structure de la chromatine [90]. MECP2 contient quatre exons qui codent pour deux isoformes : MeCP2-E1 et MeCP2-E2 (Fig. 1). Le transcrite sautant l'exon 2 et qui a une initiation de la traduction dans l'exon 1 code pour MeCP2-E1 et est légèrement plus long (498 acides aminés) avec 21 acides aminés N-terminaux uniques, tandis que le transcrite contenant tous les exons initie la traduction dans l'exon 2 en codant pour MeCP2-E2 (486 acides aminés) avec 9 acides aminés N-terminaux uniques [91].

Hormis le domaine N-terminal (NTD), les deux isoformes de MeCP2 sont identiques et ont des partenaires protéiques interagissant similaires mais uniques et ont partagé ainsi qu'une régulation spécifique de différents gènes [92]. Les deux isoformes MeCP2 contiennent d'importantes régions conservées telles que le domaine de liaison méthyl-CpG (MBD) pour la localisation chromosomique, un interdomaine (ID), un domaine de répression transcriptionnelle (TRD) responsable du recrutement du complexe répresseur Sin3a comprenant les histones désacétylases, un noyau signal de localisation (NLS) qui agit comme un motif qui marque les protéines médiant le transport vers le noyau et un domaine C-terminal (CTD) [93–95].

La méthylation de l'ADN est un mécanisme épigénétique pour réprimer la transcription des gènes par le transfert d'un méthyle

grouper par les ADN méthyltransférases à une cytosine dans l'ADN pour former la 5-méthylcytosine (5-mC) [96]. Ce processus se produit principalement au niveau des cytosines précédant un nucléotide guanine (CpG) et peut réprimer l'expression des gènes en empêchant directement l'association des facteurs de transcription (TF) aux promoteurs méthylés [97], ou indirectement en entrant en compétition avec les TF sur les sites CpG méthylés et en altérant la chrominance. structure de l'étain via des répresseurs transcriptionnels qui reconnaissent les sites CpG [94]. MeCP2 est capable de reconnaître ces marques de méthylation de l'ADN et des histones et d'agir comme un modulateur transcriptionnel dépendant de la méthylation, à la fois de manière répressive et activatrice [98, 99]. D'autres rôles proposés de MeCP2 incluent la régulation de la chromatine [100] et le traitement de l'ARN [101, 102], mais la fonction biologique précise et les interactions de MeCP2 restent floues et nécessitent une élucidation plus approfondie.

Rôle de MECP2 dans la maladie: syndrome de Rett

Avant l'association avec le SMD, MECP2 était associée au syndrome de Rett (RTT; OMIM 312y750). Décrit pour la première fois en 1966 par Andreas Rett [103], puis par Hagberg et ses collègues en 1983 [104], le RTT est un trouble neurodéveloppemental trouvé principalement chez les femmes avec une prévalence à la naissance de 1/9 000 femmes [105]. MECP2 des mutations génétiques telles que Arg133Cys, Tr158Met et Arg106Trp dans RTT ont été spécifiquement détectées en 1999

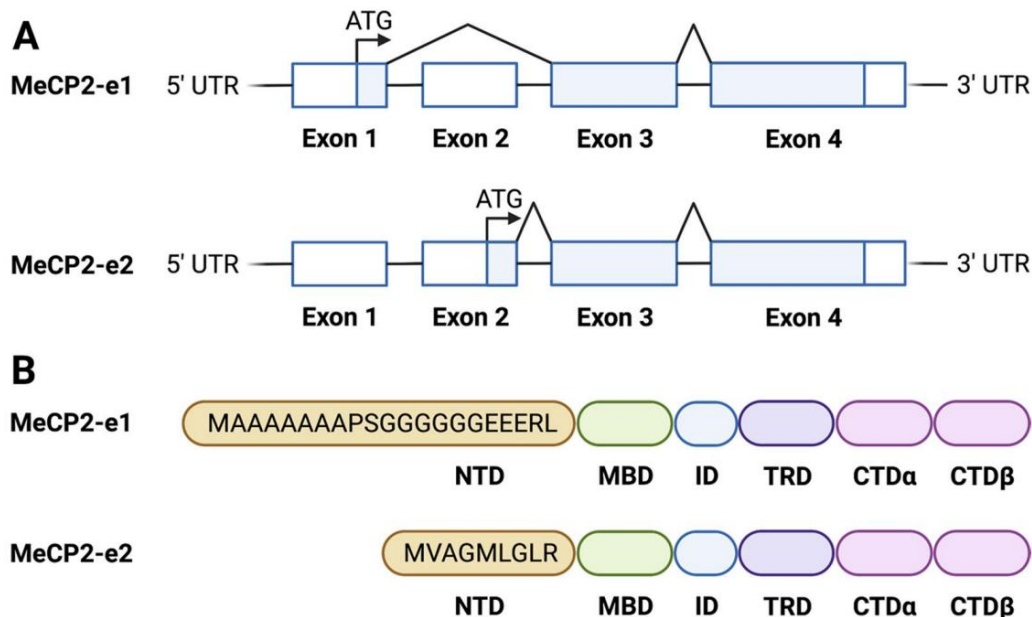


Fig. 1 A Le gène MECP2 humain est composé de quatre exons qui peuvent être alternativement épissés pour produire deux transcrits : MeCP2_e1 et MeCP2_e2. **B** L'ancien transcrite sautant l'exon 2 avec initiation de la traduction dans l'exon 1 code MeCP2-e1, qui est plus long avec 498 acides aminés et 21 acides aminés uniques du domaine N-terminal (NTD). Ce dernier transcrite sautant l'exon 1 avec initiation de la traduction dans l'exon 2 code MeCP-e2, qui est plus court avec 486 acides aminés et 9 acides aminés NTD uniques. La séquence restante des deux isoformes protéiques est identique, contenant un domaine de liaison méthyl-CpG (MBD), un interdomaine (ID), un domaine de répression transcriptionnelle (TRD) et un domaine C-terminal (CTD). Créé avec BioRender.com

par Huda Zoghbi et ses collègues [106], avec l'identification ultérieure d'autres mutations faux-sens, absurdes et délétères courantes associées au RTT [107].

Les signes cliniques du RTT comprennent quatre critères principaux: perte partielle ou complète (1) des compétences manuelles intentionnelles acquises et (2) du langage parlé acquis, (3) des anomalies de la marche (dyspraxique ou absence de capacité) et (4) des stéréotypies de la main. [108]. Les personnes atteintes de RTT peuvent connaître 6 à 18 mois de développement normal avant le début de la régression susmentionnée ainsi qu'une déficience intellectuelle, des convulsions, des schémas respiratoires altérés (hyperventilation et/ou apnée) et des caractéristiques autistiques telles que le retrait social [107]. La plupart des individus atteints de RTT sont des femmes en raison de l'effet protecteur de l'inactivation de X, alors que la plupart des hommes porteurs d'une mutation causant le RTT meurent avant la naissance ou dans les premières années de la vie en raison d'une encéphalopathie congénitale [109].

L'intersection de MDS et de RTT est mieux décrite comme un «paradigme Boucle d'or» [110], dans lequel trop de MeCP2 (MDS) et trop peu (RTT) entraîneront un état pathologique grave et souligne l'importance de réguler ce multi -protéine fonctionnelle et la tâche difficile des stratégies thérapeutiques potentielles pour maintenir une gamme étroite de niveaux de MECP2. À ce jour, aucune étude n'a comparé de manière approfondie les comorbidités médicales entre le RTT et le SMD.

Preuve d'un nouveau syndrome de déficience intellectuelle lié à l'X: le syndrome de duplication MECP2

En 1999, Lubs et ses collègues ont rapporté une famille de 5 hommes atteints qui partageaient tous une déficience intellectuelle sévère liée à l'X (XLID), une hypotonie légère à modérée, un reflux gastro-œsophagien, un dysfonctionnement de la déglutition et des infections respiratoires récurrentes [1]. Des dysmorphismes faciaux incluant des fissures palpébrales inclinées vers le bas, un hypertélorisme et un nez court avec une arête nasale déprimée étaient également présents. L'analyse de liaison a localisé le gène causal dans la région terminale de 5 cM de la bande Xq28. Alors que de nombreux troubles XLID sont cartographiés dans cette région [111], le phénotype décrit dans cette étude se distinguait par des infections respiratoires récurrentes et était initialement appelé «syndrome de retard mental lié à l'X de Lubs». Bien que cela soit maintenant connu sous le nom de «syndrome de duplication MECP2», la nomenclature d'origine était encore utilisée aussi récemment qu'en 2010 [25].

Avant les études révolutionnaires du milieu à la fin des années 2000, de plus petites études ont mis en évidence les similitudes cliniques entre le SMD et le RTT. De 2004 à 2005, deux études utilisant la PCR quantitative en temps réel pour détecter les réarrangements dans MECP2 ont trouvé un MECP2 non détecté auparavant. duplication chez : (1) une femme de 34 ans diagnostiquée avec la variante de la parole préservée du syndrome de Rett [10], et (2) un garçon de 8 ans [12]. La femme pouvait marcher

sans aide et parler en phrases courtes jusqu'à l'âge de 9 ans, lorsqu'elle a développé des crises qui ont évolué vers des crises généralisées tonico-cloniques et atoniques résistantes aux médicaments entraînant une régression des habiletés de communication et de motricité. Plus tard, elle est devenue hypotonique, ne pouvait plus marcher, parler ou utiliser des mouvements précis des mains et présentait des stéréotypies sur le lavage des mains. En revanche, le garçon avait une déficience intellectuelle sévère, une hypotonie, un développement psychomoteur retardé, des stéréotypies des mains, une perte de l'usage raisonné des mains et ne pouvait babiller qu'à l'âge de 6 ans. Au même âge, des crises myotoniques-astatiques et toniques résistantes aux médicaments se sont développées, suivies par la suite d'une nouvelle régression des capacités motrices et des compétences de communication de base et d'une augmentation des problèmes de déglutition et du bruxisme. De telles caractéristiques sont maintenant connues pour être partagées entre RTT et MDS ; ces deux premières études mettent en évidence les similitudes cliniques entre les deux troubles.

En 2005, Van Esch et ses collègues ont documenté quatre familles ayant des antécédents de XLID et en utilisant l'hybridation génomique comparative (array-CGH) et la PCR quantitative (qPCR), ont trouvé 13 mâles avec une duplication <450 kb de la région Xq28, y compris MECP2 présentant une forme de déficience intellectuelle associée à une spasticité progressive [2]. Tous les hommes présentaient une hypotonie faciale et une plus grande spasticité des membres inférieurs tandis que 10/12 avaient une absence de parole, 7/12 n'avaient jamais marché, 5/9 avaient des infections respiratoires graves et 6/11 étaient décédés avant l'âge de 25 ans. Il est intéressant de noter que le gène de la molécule d'adhésion cellulaire L1 liée à l'ID (L1CAM) a également été dupliqué chez ces individus et jusqu'à présent, aucune petite duplication impliquant uniquement L1CAM avait été signalé. Ainsi, on ne savait pas si la L1CAM gène était associé au phénotype MDS. Cependant, la région dupliquée dans l'étude de cas précédemment rapportée d'un garçon de 8 ans [12] était située à 5' de L1CAM qui a laissé le gène intact. Cela suggère que la région dupliquée critique abrite MECP2 comme le seul gène lié à l'ID.

Depuis, des études d'association génotype-phénotype ont montré que la région critique à duplication minimale pour le phénotype central du SMD comprend MECP2 et le gène de la kinase 1 associée au récepteur de l'interleukine-1 (IRAK1; OMIM 300283) [4, 14, 19, 25, 28, 30, 40, 42, 44, 49, 52, 58, 112]. En tant que première grande série de cas à détailler l'occurrence de la duplication MECP2 chez les hommes présentant une déficience intellectuelle sévère [2], cette étude a encore affiné le phénotype distinct identifié dans les études de cas précédentes et a été suivie d'une série rapide d'études observationnelles avec des patients plus grands. échantillons.

Les femmes porteuses sont définies comme des femmes qui hébergent une duplication du gène MECP2 mais n'expriment pas les caractéristiques cardinales du SMD. Alors que la plupart des femmes porteuses sont asymptomatiques, souvent en raison d'une inactivation biaisée [2, 12–14,

16, 18, 20, 22, 25, 28, 36, 38, 52, 55, 56, 63, 67, 69, 75, 83, 86], certains ont été signalés comme manifestant des symptômes neuropsychiques, des troubles d'apprentissage et/ou problèmes de santé [3, 4, 42, 43, 68, 73]. La série de cas séminales documentée par Ramocki et ses collègues en 2009 [4] a été la première à décrire les caractéristiques cliniques de neuf femmes porteuses (extrêmes 34–64 ans). Cinq de ces femmes ont eu des règles anormales (56 %), dont quatre ont eu des cycles menstruels irréguliers tout au long de leur vie (trois ont connu une ménopause prématurée avant l'âge de 40 ans et la quatrième des symptômes cliniques d'une ménopause prématurée imminente avec des bouffées de chaleur et des changements capillaires/cutanés). Des troubles endocriniens et auto-immuns étaient également présents chez ces femmes dont deux avaient un diabète de type 2 et une troisième une hypothyroïdie. Quatre souffraient d'hypothyroïdie et du syndrome de Sjögren et de la fibromyalgie. Sur les huit femmes qui ont terminé l'évaluation psychologique et la liste de contrôle des symptômes 90-R, la moitié ont été traitées pour dépression avant la naissance d'un enfant atteint de SMD. Les huit femmes présentaient des symptômes d'anxiété et pour six, l'anxiété était présente avant la naissance de l'enfant affecté. Toutes les femmes ont approuvé des comportements compulsifs tels que le besoin de structure, de routine, de propreté et d'ordre. Sur les sept femmes qui ont rempli le Broad Autism Phenotype Questionnaire, des scores élevés ont été observés pour la personnalité rigide (n = 7), les déficits du langage pragmatique (n = 4) et la personnalité distante (n = 3) tandis que quatre sujets ont dépassé le seuil de score pour le phénotype large de l'autisme. Les études d'inactivation du chromosome X (XCI) ont montré que huit des neuf femmes avaient un taux d'inactivation du X de près de 100% (car l'échantillon d'un patient n'était pas informatif).

D'après les rapports de tests génétiques disponibles, environ les quatre cinquièmes des duplications de MECP2 ont été

héréditaire, principalement maternelle [1–5, 8, 9, 12, 14–20, 22–25, 28, 32, 34, 36–40, 42–44, 46, 48, 52, 53, 55, 56, 61, 63–65, 67–69, 73, 75, 77–79, 81, 83, 86], et un cinquième surgit de novo [5, 9, 11, 16, 17, 21, 23, 26, 27, 29, 32, 33, 43, 45, 47, 54, 56, 65, 70, 74, 77–79, 81, 83]. Les duplications paternelles de MECP2 sont moins fréquentes [7, 35, 41, 55, 59, 70, 74].

Ces études ont permis de distinguer un trouble cliniquement reconnaissable, mais un phénotypage plus poussé sera nécessaire.

Le phénotype syndromique du syndrome de duplication MECP2

Développement précoce et compétences en communication (tableau 1)

Les complications néonatales comprennent l'hypotonie infantile précoce (388 sur 441 personnes issues de 62 études [1, 3, 4, 7, 9–27, 29–34, 36, 38, 41–43, 46–48, 51–53, 55, 59–61, 63, 64, 67, 69–71, 73–78, 81–86]), difficultés d'alimentation avec mauvaise succion [16, 73, 77], occlusion intestinale [17, 74], malaises et vomissements [77], détresse respiratoire [77], problèmes respiratoires [84], hospitalisation pour infections [77, 84] et retard de croissance [1, 9, 12, 13, 16, 17, 22, 25, 27, 29, 32, 38, 43, 44, 51, 61, 64, 67, 81, 82]. Un retard de développement/psychomoteur a été rapporté chez la plupart (n = 324) des 343 individus issus de 56 études [8, 11, 12, 14–16, 19–21, 23–27, 29, 31–33, 35–39, 41–44, 46–48, 51–55, 57, 59–61, 63, 64, 66–70, 72–77, 79, 82, 84, 86], entraînant une déficience intellectuelle modérée à sévère (280 des 286 individus issus de 57 études [1, 2, 4, 7–9, 11–23, 25–35, 37–40, 42, 43, 46–48, 52–56, 59, 64, 68–71, 73, 75, 80, 83–85]). La plupart des enfants ont des capacités de communication réduites, car plus des deux tiers (n = 179) des 261 personnes issues de 46 études [2, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 25, 26, 29–35,

Tableau 1 Résumé des habiletés de communication, de la fonction motrice globale et des signes neurologiques trouvés chez les patients atteints de SMD rapportés dans la littérature; NR=non rapporté

Caractéristique	Mâles n/n	Femelles n/n	Total n/N (%)	Les références
Compétences en communication				
Discours absent	174/231	6/31	180/262 (69 %)	[2, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 25, 26, 29–35, 38, 41–44, 46–48, 51–55, 57, 59, 63, 64, 70, 73, 74, 77, 84–86]
Peu de mots/discours limité	48/228	19/35	67/263 (25 %)	[2, 3, 5, 7, 9, 12, 13, 16, 18, 21, 22, 25, 26, 29, 31–35, 37, 38, 41–44, 46–48, 51–55, 57, 59, 63, 64, 73, 74, 76, 77, 84]
Fonction motrice globale				
Acquisition du contrôle de la tête	34/37	0/1	34/38 (89 %)	[24, 31, 38, 47, 48, 68, 75, 84]
Acquisition de la position assise	94/102	9/10	103/112 (92 %)	[21, 22, 24, 26, 28, 29, 31, 36, 38, 47, 48, 59, 63, 64, 74–76, 84]
Acquisition de la marche	171/265	13/20	184/285 (65 %)	[3, 10, 14–19, 21, 22, 24–26, 28, 30–32, 36, 38, 42, 44, 46–48, 51–54, 57, 59, 63, 64, 68, 70, 73–77, 84, 85]
Signes neurologiques				
Ataxie ou démarche ataxique/large base	66/109	10/23	76/132 (58 %)	[3, 5, 19, 20, 25, 26, 38, 43, 44, 46, 47, 52–55, 61, 70, 74, 75, 77]
Spasticité	86/187	4/13	90/200 (45 %)	[1, 2, 4, 8, 13, 16–20, 25, 30, 35, 38, 41, 43, 46, 51–54, 60, 64, 69, 71, 73, 83–86]
Mouvements choréiformes	16/24	1/3	17/27 (63 %)	[4, 5, 31, 73]

38, 41–44, 46–48, 51–55, 57, 59, 63, 64, 70, 73, 74, 77, 84, 85] n'ont pas développé la parole et un quart (n = 67) des 263 individus de 42 études [2, 3, 5, 7, 9, 12, 13, 16, 18, 21, 22, 25, 26, 29, 31–35, 37, 38, 41–44, 46–48, 51–55, 57, 59, 63, 64, 73, 74, 76, 77, 84] auraient un discours limité avec l'utilisation de mots simples de phrases simples (tableau 1). Le retard de la parole était évident chez presque tous les enfants [8, 15, 21, 22, 28, 31–33, 35, 40, 42–44, 47, 51, 55, 57, 63, 67, 74–76, 83]. Il a été démontré que certaines personnes développent de meilleures stratégies de communication à l'aide d'appareils ou d'aides à la communication [77].

Fonction motrice globale et caractéristiques neurologiques (tableau 1)

Les difficultés de développement de la motricité globale sont évidentes. L'acquisition du contrôle de la tête a été observée chez la plupart (n = 34) des 38 individus dans huit études, ainsi que l'acquisition de la position assise (103/112 individus dans 18 études ; Tableau 1). Dans notre série de cas antérieure, plus de 90% (45/49 hommes et 7/7 femmes) ont acquis une position assise indépendante: la moitié des hommes ont appris à s'asseoir à 12 mois (intervalle de 3,5 à 36 mois) et la moitié des femmes à 15 mois (intervalle 6-19 mois) [76]. Cependant, la marche était acquise chez environ les deux tiers (n = 184) des 285 individus observés dans 41 études (Tableau 1). Dans notre série de cas, nous avons estimé une probabilité de 25% d'atteindre une marche indépendante à 4 ans pour les hommes et à 2 ans pour les femmes en utilisant l'analyse du temps jusqu'à l'événement [76].

Des caractéristiques neurologiques importantes ont également été signalées, notamment l'ataxie ou une démarche large chez trois cinquièmes (n = 76) des 132 personnes issues de 20 études, la spasticité (souvent des membres inférieurs) chez moins de la moitié (n = 90) des 200 personnes de 30 études, et des mouvements choréiformes chez 17 des 27 individus de quatre études (tableau 1). Les problèmes moins fréquemment signalés comprennent les réflexes profonds anormaux de dix dons (hyperréflexie principale) [2, 8, 16, 19, 25, 28, 48, 53, 61], la dyskinésie [19, 28], l'hyperkinésie [31, 70] et les syndrome du motoneurone (syndrome pyramidal) [19, 31].

Régression développementale et/ou intellectuelle (tableau 2)

Une régression développementale et/ou intellectuelle a été rapportée chez les deux cinquièmes (n = 110) des 268 individus dans 24 études (tableau 2). Un sous-ensemble de ces études a

différenciée entre la perte de compétences particulières, avec une régression des compétences d'élocution/communication survenant chez la moitié (n = 13) des 25 individus à travers 10 études de cas, la régression de la motricité globale (principalement la marche) se produit sur les deux cinquièmes (n = 36) sur 69 personnes dans 14 études, et la régression de l'utilisation délibérée des mains survenant chez un cinquième (n = 14) des 67 personnes dans quatre études (tableau 2). Le début de la régression a été observé parallèlement à la survenue ou à l'exacerbation des crises. Dans deux grandes séries de cas récentes touchant respectivement 20/22 et 12/12 individus, la régression était liée à l'apparition ou à la progression d'une épilepsie résistante au traitement et seuls quelques individus ont régressé spontanément [77, 79]. La perte de la marche a également été décrite à la suite d'une infection thoracique à pneumocoque [28]. Bien que l'épilepsie et éventuellement une infection récurrente puissent être des facteurs contribuant à la régression, une meilleure compréhension du moment et de l'association des événements avec la régression, des causes possibles et des types de compétences perdues serait précieux.

Épilepsie (tableau 3)

Le développement de l'épilepsie/des convulsions est l'une des morbidités neurologiques dominantes dans le SMD, apparaissant chez plus de la moitié (n = 326) des 619 personnes issues de 76 études (tableau 3). L'analyse du temps jusqu'à l'événement dans une série de cas récente [76] de 56 personnes a révélé que le risque de développer des crises était de 53 % à l'âge de 9 ans, ce qui suggère que l'apparition des crises peut être plus tardive que dans d'autres encéphalopathies développementales. Des séries de cas plus petites ont rapporté un début médian de crise de 4,4 ans (intervalle de 0,2 à 22 ans) chez 16/24 individus [84], et de 5,3 ans (IQR : 2 ans–10 ans) chez 22/49 individus [113], à 9 ans (intervalle 1–20 ans) chez 24/55 individus [76], soit un début moyen de 6 ans (intervalle 1 jour–19 ans) chez 22/47 individus [79], et 7,4 ans (extrêmes 0,4–35 ans) chez 35/59 individus [77].

De grandes séries de cas récentes tentant de caractériser le phénotype épileptique du SMD ont documenté différentes proportions de types de crises parmi les individus (tableau 5) [77, 79, 113], cependant la fréquence de certains types de crises reste incertaine et la taille des échantillons des séries de cas récentes rester petit. Les types de crises comprennent a) les crises généralisées: tonico-cloniques, toniques, myocloniques,

Tableau 2 Résumé des régressions trouvées chez les patients atteints de SMD rapportées dans la littérature; NR=non rapporté

Caractéristique	Mâles n/n	Femelles n/n	Total n/N (%)	Les références
Régression développementale et/ou intellectuelle	–	–	110/268 (41%)	[3, 4, 8, 10, 12, 36, 38, 41, 43, 48, 52, 53, 57, 61, 68, 71, 75, 77–80, 82–84, 113]
Régression des compétences de parole/communication	8/17	5/8	13/25 (52%)	[3, 4, 10, 36, 38, 41, 43, 53, 68]
Régression de la motricité globale	–	–	36/93 (39 %)	[3–5, 10, 12, 36, 38, 43, 53, 57, 61, 76, 77, 80]
Régression de l'utilisation intentionnelle des mains	13/59	1/8	14/67 (21 %)	[4, 10, 12, 76]

Tableau 3 Résumé des caractéristiques épileptiques trouvées chez les patients atteints de SMD rapportés dans la littérature et proportion de types de crises chez les personnes souffrant de crises d'épilepsie dans des séries de cas importantes enquêtant sur l'épilepsie; NR=non rapporté

Caractéristique	Mâles n/n	Femelles n/n	Total n/N (%)	Les références
Épilepsie/convulsions	-	-	326/619 (53%)	[1–4, 7–23, 25–42, 44–48, 51–55, 57–61, 63, 64, 66–71, 73–80, 82–86, 113]
Crises réfractaires au traitement	-	-	100/148 (68%)	[1, 10, 12, 18–20, 28, 33, 37, 40, 41, 43, 44, 51–53, 57, 60, 61, 70, 73, 74, 76, 77, 79, 80]
Type de saisie	Miguët et al. [77] n/N (%)	Marraf et al. [79] *		Cutri-French et al. [113] *
Généralisé				
Tonique-clonique	19/35 (54%)	15/22 (68%)		11/22 (50%)
Tonique	NON	14/22 (63%)		NON
myoclonique	8/35 (23%)	14/22 (63%)		4/22 (18%)
Absence	5/35 (14%)	NON		5/22 (23%)
Atypique	NON	14/22 (63 %)		NON
Atonique	12/35 (34%)	18/22 (82 %)		7/22 (32%)
Focal				
Focal	NON	8/22 (36 %)		1/22 (5 %)
Complexe	6/35 (17%)	NON		6/22 (27%)
Autre	Total n/N (%)	Les références		
Syndrome de Lennox-Gastaut	17/49 (35 %)	[64, 79, 84]		

*Une proportion d'individus peut avoir été documentée dans ces deux séries de cas

absence, absence atypique, crises atoniques et b) focales et focales complexes [84, 113]; avec des crises atoniques nécessitant éventuellement l'utilisation d'un fauteuil roulant [57], une encéphalopathie épileptique sévère représentée par le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) a été rapportée chez 17/49 individus dans trois études [64, 79, 84]. Les saisies sont souvent intrac table. Chez les deux tiers (n = 100) des 148 personnes de 26 études (tableau 3) , il y avait des difficultés à réduire la fréquence et l'intensité de l'activité épileptique, malgré l'utilisation de plusieurs médicaments antiépileptiques (ASM) [84]. Les ASM les plus couramment utilisées comprennent l'acide valproïque et le lévétiracétam, mais aucune monothérapie ou polythérapie spécifique ayant un effet durable sur le contrôle des crises n'a été identifiée [79, 84].

Les thérapies adjuvantes telles que la stimulation du nerf vague (VNS) n'ont été discutées que dans deux séries de cas récentes où six personnes ont reçu un traitement VNS [79, 84]. Bien qu'il n'y ait eu aucun commentaire sur l'efficacité chez un individu [84], quatre des cinq autres ont présenté une réduction globale de la fréquence, de la gravité et de la durée des crises avec une amélioration particulière des crises atoniques [79]. Le régime cétogène ou un régime Atkins modifié a également été utilisé par huit personnes, dont six ont présenté de modestes améliorations des crises.

fréquence et sévérité [44, 79]. La stimulation cérébrale profonde a été rapportée dans une étude de cas portant sur un homme de 35 ans [57]. À l'âge de 20 ans, l'individu a reçu l'implantation d'électrodes DBS et d'un générateur d'impulsions pour la stimulation du noyau antérieur du thalamus (AN-DBS); et a été traité en conjonction avec de la carbamazépine et de la vigabatrine à partir de 3 mois avant jusqu'à 2 ans après la chirurgie. Les crises tonico-cloniques généralisées de l'individu ont diminué en fréquence de 125/mois avant l'implantation à 60/mois et 45,7/mois un an et quatre ans après la stimulation respectivement; les crises partielles complexes ont également diminué de 4–5/jour à 2–3/semaine à 2 ans de suivi. Une callosotomie du corpus a également été entreprise chez quelques individus [64, 80], avec un meilleur contrôle des crises et une réduction de l'utilisation des ASM chez un garçon qui a également retrouvé par la suite des capacités de marche et de vocalisation précédemment perdues [80]. Compte tenu de l'effet néfaste des crises d'épilepsie dans les SMD, une évaluation systématique plus poussée de la réactivité au traitement et de la fréquence/des types d'épilepsie est nécessaire.

Santé respiratoire (tableaux 4 et 5)

Au-delà des infections récurrentes, d'autres comorbidités respiratoires contribuent à la morbidité des SMD. Non spécifique

des troubles respiratoires ont été signalés chez 30 des 98 personnes signalées dans neuf études différentes (tableau 4).

Les symptômes congénitaux et de la petite enfance comprennent la sténose sous-glottique [40], la bronchomalacie (2/2) [24, 32], la laryngomalacie/pharyngomalacie (10/23) [11, 32, 40, 43, 71, 82] et la trachéomalacie (4 /21) [11, 14, 32, 40].

Les symptômes d'apparition tardive tels que l'essoufflement [5], la toux chronique/respiration sifflante (4/9) et le bronchospasme [13, 82], peuvent être liés aux diagnostics d'asthme (7/35), de maladie réactive des voies respiratoires [40], de bronchectasie [81], ou obstruction des voies respiratoires supérieures [64]. Une hypoxémie résultante peut survenir [72] et, à ce titre, les individus peuvent avoir besoin d'une supplémentation en oxygène [82] ou d'une assistance ventilatoire [13]. Des infections respiratoires telles que la pneumonie, la bronchite et la bronchiolite ont été signalées chez près des trois quarts (n = 367) des 498 personnes issues de 60 études (tableau 5) [1–4, 8–10, 12–14, 16–22, 24–32, 34–38, 40–48, 51–53, 55–57, 59, 64, 66–74, 76–78, 81–86], entraînant souvent des hospitalisations fréquentes [8, 17, 64, 73, 76, 77, 81, 84]. L'antibiothérapie est couramment nécessaire pour gérer les infections respiratoires [72, 81], les présentations graves entraînant souvent une prise en charge multidisciplinaire, y compris le remplacement des immunoglobulines [72], la thérapie de dégagement des voies respiratoires/dispositifs [72, 78] et assistance ventilatoire [28, 52, 57, 64, 76]. Le traitement des sécrétions des voies respiratoires comprend

réduire l'accumulation de mucus en utilisant des techniques telles que le drainage autogène, la toux assistée manuellement, la physiothérapie respiratoire et l'utilisation d'un masque à pression expiratoire positive (PEP) [81].

En plus de la nutrition et de l'hydratation, la gastrostomie a été utilisée pour réduire le risque de pneumonie par aspiration due à des problèmes de déglutition (Tableau 7) [72, 84], pouvant entraîner une insuffisance respiratoire [52] et la mort [8]. L'hypertension pulmonaire a été rapportée chez 5/107 (5%) patients et comme cause de décès chez quatre, tous avant l'âge de trois ans [5, 65, 77]. Il est probable que le fardeau élevé des maladies respiratoires dans les SMD soit associé à de multiples hospitalisations, à des soins de soutien constants et à des procédures interventionnelles qui sont sous-rapportées dans la littérature et nécessitent une meilleure caractérisation. Un syndrome d'hypoventilation centrale a été rapporté chez deux personnes [24, 81].

Il s'agit d'un trouble rare du système nerveux autonome défini comme une réponse ventilatoire réduite à l'hypercapnie et à l'hypoxémie en l'absence d'anomalies pulmonaires, cardiovasculaires ou neuromusculaires [114]. Plus généralement, les troubles autonomes peuvent être sous-déclarés et nécessiter une étude plus approfondie.

Tableau 4 Synthèse des comorbidités respiratoires retrouvées chez les patients atteints de SMD rapportées dans la littérature, hors infections respiratoires ; NR=non rapporté

Caractéristique	Mâles n/n	Femelles n/n	Total n/N (%)	Les références
Asthme	–	–	7/35 (20 %)	[5, 18, 32, 40, 72]
Problèmes de respiration	–	–	30/98 (31 %)	[4, 5, 14, 37, 43, 54, 67, 71, 78]
Toux chronique/respiration sifflante	3/5	1/4	4/9 (44 %)	[43, 72, 81, 82]
Hypertension pulmonaire	–	–	5/111 (5%)	[5, 65, 77]
Bronchomalacia	2/2	NON	2/2 (100 %)	[24, 32]
Laryngomalacie/pharyngomalacie	7/19	3/4	10/23 (43 %)	[11, 32, 40, 43, 71, 82]
Trachéomalacie	21/04	NON	4/21 (19 %)	[11, 14, 32, 40, 82]

Tableau 5 Résumé des infections et immunopathologies retrouvées chez les patients atteints de SMD rapportées dans la littérature ; NR=non rapporté

Caractéristique	Mâles n/n	Femelles n/n	Total n/N (%)	Les références
Infections respiratoires	–	–	367/498 (74%)	[1–4, 8–10, 12–14, 16–22, 24–32, 34–38, 40–48, 51–53, 55–57, 59–64, 66–74, 76–78, 81–86]
Pharyngite	4/46	0/2	4/48 (8 %)	[18, 62, 84]
Amygdalite	4/24	6/12	10/36 (28%)	[18, 43, 62, 74]
Otite moyenne	–	–	23/77 (30 %)	[5, 8, 9, 18, 40, 43, 74, 84, 85]
Infections des voies urinaires	–	–	14/56 (25 %)	[11, 43, 51, 62, 84]
État septique	–	–	11/88 (13 %)	[1, 5, 59, 62, 64, 68, 84]
Lymphadénopathie	2/8	NON	2/8 (25 %)	[1, 64]

Autres infections (tableau 5)

La susceptibilité aux infections est une caractéristique courante des SMD, se manifestant souvent par des épisodes récurrents qui peuvent apparaître plus fréquemment au cours des premières années de la vie [8, 18, 22, 31, 35, 43, 44, 51, 52, 56, 62, 70, 76]. Des otites ont été signalées chez un peu moins d'un tiers (23/77) des patients, une amygdalite chez un peu plus d'un quart (10/36) et une pharyngite chez 4 des 48 patients dans 10 études (Tableau 5). Une surdité de transmission peut survenir en raison d'une otite moyenne [9, 77] et peut nécessiter l'insertion de canules de myringotomie [9, 32, 67] ou la mise en place d'une prothèse auditive [32]. Des infections des voies urinaires ont également été détectées chez 14/56 individus. Toutes ces infections peuvent entraîner une septicémie, qui a été rapportée chez 11/88 (13 %) des individus et a même provoqué un choc septique [84], ou syndrome de choc toxique [68].

Cardiopathie congénitale (tableau 6)

Des malformations vasculaires telles qu'un canal artériel perméable ont été signalées chez 10 patients sur 47 dans six études et un foramen ovale perméable a été signalé chez 3 patients sur 20

patients dans trois études [9, 32, 69] (Tableau 6). Les défauts du septum auriculaire (6/79), les défauts du septum ventriculaire [67], les cardiopathies valvulaires telles que la sténose valvulaire aortique [40], la dilatation de la racine aortique [14], la valve aortique bicuspidée [17, 40], coarctation de l'aorte [13, 40] et sténose pulmonaire [5]. Les cardiopathies congénitales (CHD) peuvent être un phénomène sous-rapporté dans le SMD [115]. Lorsque le SMD est diagnostiqué chez le nouveau-né [45] ou dans la petite enfance, les enfants doivent subir des échocardiogrammes pour dépister la maladie coronarienne. En tant que tel, une plus grande attention au profil cardiovasculaire des patients atteints de SMD est nécessaire dans les études futures.

Problèmes gastro-intestinaux (tableau 7)

Les problèmes fonctionnels du système gastro-intestinal sont un problème clinique majeur dans le SMD (tableau 7), des difficultés de déglutition étant signalées chez la moitié (n = 60) des 119 personnes issues de 16 études différentes. Cela a probablement des implications sur les problèmes d'alimentation signalés chez la moitié (n = 97) des 186 patients issus de 28 études différentes et sur le risque de pneumonie par aspiration. Généralement, nasogastrique

Tableau 6 Synthèse des problèmes cardiovasculaires retrouvés chez les patients atteints de SMD rapportés dans la littérature ; NR=non rapporté

Caractéristique	Mâles n/n	Femelles n/n	Total n/N (%)	Les références
Défauts septaux				
Un procès*	5/78	1/1	6/79 (8 %)	[9, 32, 69, 77]
Ventriculaire	1/1	NON	1/1 (100 %)	[67]
Défauts vasculaires				
Persistance du canal artériel	9/46	1/1	10/47 (21%)	[9, 17, 24, 32, 40, 68]
Autre				
Cardiomégalie	4/87	NON	4/87 (5 %)	[1, 5, 77]
Insuffisance cardiaque	21/05	NON	5/21 (24%)	[17, 48]
Myocardite/péricardite	1/5	1/1	2/6 (33 %)	[1, 75]

* Défaut septal auriculaire (TSA) et foramen ovale perméable (PFO)

Tableau 7 Résumé des problèmes gastro-intestinaux retrouvés chez les patients atteints de SMD rapportés dans la littérature; NR=non rapporté

Caractéristique	Mâles n/n	Femelles n/n	Total n/N (%)	Les références
Ballonnements abdominaux	-	-	18/47 (38%)	[22, 76]
Occlusion intestinale/pseudo-intestinale	4/25	NON	4/25 (16 %)	[17, 38, 52]
Constipation	-	-	330/456 (72%)	[4, 11, 17, 18, 22, 24, 25, 27, 29, 30, 32, 35, 38, 40, 42, 43, 48, 51, 59, 63, 64, 67, 69-71, 74-78, 80, 83-87]
Baver	-	-	118/168 (70 %)	[4, 12, 13, 20, 21, 25, 27, 31, 32, 34, 43, 44, 52, 59, 71, 73, 77, 82, 86]
Difficultés à avaler	57/112	3/7	60/119 (50 %)	[1, 3, 5, 12, 13, 19, 25, 28, 32, 38, 43, 51, 52, 59, 84, 85]
Aspiration	14/32	1/2	15/34 (44 %)	[1, 3, 32, 40, 52, 53, 57, 64, 72, 81, 82]
Problèmes d'alimentation	88/163	23/09	97/186 (52 %)	[5, 9, 11, 16, 21, 25, 27, 29, 31, 32, 36, 43, 44, 51, 55, 59, 63, 64, 69-71, 73-75, 77, 81, 84, 86]
Reflux gastro-oesophagien	-	-	141/261 (54%)	[1, 4, 8, 11, 13, 16, 32, 38, 40, 43, 54, 64, 71, 76, 77, 81, 83-85]
Maladie de Hirschsprung	2/4	NON	2/4 (50%)	[17, 22, 24]

Des «yanomalies fonctionnelles du tractus gastro-intestinal» ont été signalées chez 11/20 (55%) personnes atteintes de SMD, [83] sans autre description

ou l'alimentation par gastrostomie endoscopique percutanée (PEG) a été utilisée pour les difficultés d'alimentation et pour réduire le risque de pneumonie par aspiration [19, 28, 43, 51, 52, 57, 58, 64, 81]. Plus de la moitié (n = 141) des patients de 18 études différentes (tableau 7) ont été signalés comme ayant un reflux gastro-oesophagien qui peut également contribuer à des morbidités respiratoires telles que la bronchite et la pneumonie [76, 81, 85, 116], mais est souvent traité par fundoplication [17, 32, 52, 58]. Environ les trois quarts (n = 330) des 456 patients issus de 36 études différentes (tableau 7) ont présenté une constipation. Un régime riche en fibres et des énémas ont été utilisés pour traiter la constipation [17, 67]. Avec le signalement d'un retard de croissance et d'un retard de croissance chez certains patients, une surveillance précoce des problèmes d'alimentation, du reflux gastro-oesophagien et de la constipation est importante pour minimiser le risque de retard de croissance et de malnutrition [76]. La maladie de Hirschsprung, une neurocristopathie caractérisée par l'absence variable de cellules ganglionnaires entériques dans la sous-muqueuse et le plexus myentérique du tractus gastro-intestinal, a été rapportée dans deux cas de SMD [22, 24]. Ce trouble peut entraîner une contraction soutenue du segment intestinal aganglionnaire provoquant une occlusion intestinale, une constipation et un retard de croissance. L'examen d'une biopsie intestinale/rectale peut être important chez les nourrissons atteints de SMD, en particulier en présence d'occlusion intestinale, de constipation et de retard de croissance [22, 24, 117].

Santé musculo-squelettique

La scoliose/cyphoscoliose est le problème orthopédique le plus fréquemment rapporté, affectant plus d'un quart des patients (58/211) patients dans 14 études [4, 29, 40, 43, 44, 53, 69, 70, 74, 76–78, 81, 84]. Analyse du délai avant l'événement dans

notre série de cas a estimé qu'environ la moitié des hommes développeraient une courbure vertébrale à l'âge de 22 ans [76].

La scoliose progressive peut être associée à une maladie pulmonaire restrictive et, à ce titre, la surveillance est importante [53].

Des contractures de la cheville, des genoux, de la hanche/du tronc, des coudes et des articulations du poignet ont également été signalées [17, 19, 20, 25, 29, 48, 64, 77], probablement causées par la spasticité observée dans le SMD. Il a été recommandé que la toxine botulique soit considérée comme un traitement des contractures et pour prévenir les luxations articulaires [25, 30]. Problèmes musculo-squelettiques moins courants tels que l'arthrite juvénile idiopathique [67], l'ostéopénie/ostéoporose [66, 85], les luxations/subluxations articulaires [40, 43], l'hypermobilité articulaire [7, 26, 27, 55], l'atrophie musculaire [1], lordose [28] et torticolis [32, 40] ont également été rapportés. Des fractures ont été signalées [17, 32, 66, 77], mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer la prévalence et les mécanismes sous-jacents.

Problèmes urogénitaux (tableau 8)

Le problème urogénital le plus fréquemment signalé a été la présence d'une cryptorchidie unilatérale ou bilatérale, identifiée chez plus d'un tiers des hommes (n = 50) chez 140 patients dans 20 études, et qui peut nécessiter une orchidopexie (tableau 8) [8, 9, 25, 32, 51]. Les autres anomalies congénitales chez les hommes comprennent le micropénis (12/77) et l'hypospadias (3/13). La dilatation/hypertrophie de la vessie (5/58), l'hydronéphrose (6/70), la pyélonéphrite (4/26) et les calculs rénaux (2/18) peuvent être associés à un reflux vésico-urétral (3/5), une dilatation urétérale (5/53) et les infections urinaires (tableau 8). La présentation de la gynécomastie rapportée chez 7 des 16 patients soutient également l'existence d'un hypogénitalisme comme caractéristique clinique de ce syndrome [77]. C'est exact

Tableau 8 Résumé des problèmes urogénitaux trouvés chez les patients atteints de SMD rapportés dans la littérature; NR = non rapporté, NA = non applicable

Caractéristique	Mâles n/n	Femelles n/n	Total n/N (%)	Les références
Système urinaire				
Reflux vésico-urétral	2/4	1/1	3/5 (60%)	[9, 35, 36]
Dilatation/hypertrophie de la vessie	5/58	NON	5/58 (9%)	[25, 45, 77]
Rein duplex	1/7	1/4	2/11 (18%)	[5, 14]
Hydronéphrose	6/70	NON	6/70 (9%)	[14, 36, 56, 64, 77]
Pyélonéphrite	3/22	1/4	4/26 (15%)	[43, 62]
Calculs rénaux	2/18	NON	2/18 (11%)	[36, 69]
Dilatation urétérale	5/53	NON	5/53	[77]
Organes génitaux				
Cryptorchidie unilatérale/bilatérale	50/140	N/A	50/140 (36%)	[4, 5, 7–9, 12, 14, 16, 21, 22, 25, 29, 31, 32, 38, 51, 63, 69, 77, 85, 86]
Micropénis	12/77	N/A	12/77 (16%)	[5, 40, 51, 77]
Hypospadias	3/13	N/A	3/13 (23%)	[14, 46, 71]
Hypogénitalisme	6/15	1/1	7/16 (44%)	[7, 9, 25, 29, 32]

la prévalence des anomalies congénitales des reins et des voies urinaires dans le SMD reste inconnue, mais peut devenir plus apparente si davantage d'enfants subissent une imagerie rénale.

Symptômes de l'autisme et caractéristiques comportementales (tableau 9)

Le phénotype comportemental du SMD est diversifié et peut être associé à des caractéristiques autistiques (tableau 9). L'autisme a été diagnostiqué dans 34 cas sur 50 dans six études [4, 5, 39, 42, 49, 75]. Des caractéristiques autistiques générales qui n'ont pas été validées avec un instrument clinique sur l'autisme ont également été rapportées dans d'autres séries de cas [12, 14, 20, 23, 25, 29, 31, 34, 35, 38, 43, 52–54, 67, 68, 85].

Les principales caractéristiques comportementales comprennent l'évitement du regard chez près des trois quarts des patients (44/61 [72%]), des interactions sociales altérées (38/46 [83%]), le grincement des dents (102/156 [65%]) et mouvements stéréotypés dans plus de la moitié (158/285 [55%]). Stéréotypies tels que la succion des doigts, la morsure et le frottement, les mouvements de la ligne médiane de la main, le claquement des mains, l'essorage, l'étreinte, le «ytricotage», la secousse, l'applaudissement, l'agitation des mains et des bras, mouvements de la tête tels que rebondir vers le bas et sur le côté, vocal, balancement du corps, balancement de la partie supérieure du corps et rotation [4, 27, 29–31, 33, 36, 37, 40, 42, 53, 57, 63, 70, 73, 75–77, 84] peuvent se présenter et persister, de manière variable, tout au long de la vie [77]. Mordre la main ou le doigt

peut s'automutiler [4], en particulier lorsque l'insensibilité à la douleur est une caractéristique commune.

Comme dans le RTT [118], une diminution de la sensibilité à la douleur a été rapportée chez plus de la moitié des patients (102/171 [60%]) et peut également être associée à une hyposensibilité thermique [49, 83]. En conséquence, les individus peuvent subir des blessures telles que des fractures et exprimer peu ou pas de douleur [32, 77]. Il a été suggéré qu'une augmentation de MECP2 le nombre de copies peut être associé au développement anormal des voies proprioceptives et nociceptives [77].

Caractéristiques et présentations dysmorphiques (tableau 10)

Des caractéristiques dysmorphiques ont été fréquemment rapportées dans les SMD avec une grande variabilité de présentations cliniques affectant diverses structures corporelles (tableau 10). Les présentations peuvent aller d'imperceptibles ou légères à sévères et prononcées, la caractérisation la plus complète des caractéristiques dysmorphiques étant fournie dans une série de cas français par Miguet et al. en 2018 [77]. Les caractéristiques dysmorphiques changent avec l'âge [77] et, à ce titre, la prévalence de ces caractéristiques dépend de l'âge relatif des patients entre les séries de cas.

Bien que la microcéphalie et la macrocéphalie aient été décrites chez 45/195 et 29/169 patients respectivement, il n'est pas clair si

Tableau 9 Résumé des caractéristiques associées aux troubles du spectre autistique (TSA) et autres caractéristiques d'altération du comportement ou de l'humeur trouvées chez les patients atteints de SMD rapportées dans la littérature; NR=non rapporté

Caractéristique	Mâles n/n	Femelles n/n	Total n/N (%)	Les références
Symptômes de l'autisme				
Diagnostic d'autisme	31/46	3/4	34/50 (68 %)	[4, 5, 39, 42, 49, 75]
Caractéristiques autistiques générales non précisées	24/44	5/9	29/53 (55%)	[12, 14, 20, 23, 25, 29, 31, 34–36, 38, 43, 52–54, 67, 68, 85]
Anxiété	–	–	44/111 (40 %)	[4, 5, 26, 29, 42, 55, 69, 74, 78, 84]
Comportements compulsifs	1/5	2/3	3/8 (38%)	[5]
Difficulté à s'adapter au changement	8/14	2/3	10/17 (59%)	[4, 5]
Évitement du regard/difficulté à utiliser le regard	40/54	4/7	44/61 (72%)	[4, 5, 20, 25, 34, 41, 52, 57, 63, 67, 75, 83]
Hyperacousie	NON	2/5	2/5 (40 %) [41, 43]	
Interactions sociales altérées	34/41	4/5	38/46 (83 %) [4, 26, 36, 38, 55, 67, 73, 75, 83]	
Comportements répétitifs	18/23	3/7	21/30 (70%) [4, 5, 10, 32, 36, 55]	
Comportements stéréotypés	140/251	18/34	158/285 (55 %) [4, 5, 10, 12, 14, 17, 23, 25, 27, 29–34, 36–38, 40, 42, 43, 49, 53–55, 57, 59, 61, 63, 64, 69–71, 73–77, 83, 86]	
Autres caractéristiques d'un comportement ou d'une humeur modifiés				
Agression	NON	2/7	2/7 (29%)	[41, 74]
Troubles attentionnels	1/1	6/8	7/9 (78 %)	[26, 41, 55, 67, 70]
Bruxisme	–	–	102/156 (65%) [4, 5, 12, 32, 67, 71, 73, 77, 84]	
Dépression/humeur dépressive	1/1	1/3	2/4 (50 %) [41, 55]	
Haute tolérance à la douleur/insensibilité à la douleur	–	–	102/171 (60 %) [4, 32, 77, 83, 147]	
Hyperactivité	3/11	3/6	6/17 (35 %) [23, 49, 55, 70]	
Nuit/rire inapproprié	–	–	12/61 (20 %) [53, 74, 76]	
Sorts de cris incontrôlés	–	–	16/53 (30 %) [76]	

Tableau 10 Résumé des principales caractéristiques dysmorphiques trouvées chez les patients atteints de SMD rapportées dans la littérature; NR=non rapporté

Caractéristique	Mâles n/n	Femelles n/n	Total n/N (%)	Les références
Diriger				
Microcéphalie (OFC<̄j2 SD)	38/178	7/17	45/195 (23 %)	[5, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 19, 25, 27, 29, 31, 32, 38, 40, 43, 51, 69–71, 74, 77, 81, 84, 85]
Macrocéphalie (OFC> +2 SD)	25/146	4/23	29/169 (17%)	[1, 3, 5, 14, 19, 25, 32, 36, 38, 58, 65, 69, 71, 77, 85]
Brachycéphalie	19/42	NON	19/42 (45 %)	[14, 18, 19, 25, 32, 34, 40, 59, 73]
Plagiocéphalie	14/44	NON	14/44 (32%)	[5, 7, 16, 18, 21, 25, 64, 85]
Visage/front				
Hypotonie faciale/visage hypomimique	34/62	3/3	37/65 (57 %)	[2, 10, 13, 14, 16, 25, 34, 51, 59, 71, 85]
Hypoplasie du milieu du visage	67/99	NON	67/99 (68 %)	[7, 14, 19, 25, 36, 40, 42, 59, 73, 77, 85, 86]
Visage long	29/08	1/2	9/31 (29 %)	[16, 21–23, 54, 69, 85]
Cheveux				
Clairsemé antérieurement	29/42	NON	29/42 (69 %)	[77]
Épais et dense	39/43	1/6	40/49 (82 %)	[40, 77]
Les yeux				
Sourcils clairsemés	24/47	1/4	25/51 (49 %)	[17, 25, 43, 77]
Synophrys	15/62	2/3	17/65 (26 %)	[16, 35, 38, 51, 77, 85]
Yeux enfoncés	33/78	NON	33/78 (42 %)	[14, 25, 77, 84, 86]
Fsures palpébrales descendantes	12/33	2/2	14/35 (40 %)	[1, 16, 21, 22, 38, 40, 51, 52, 59, 85]
Plis épicanthiques	32/93	3/5	35/98 (36 %)	[8, 11, 14, 16, 25, 38, 40, 43, 51, 67, 69, 77, 85]
Hypertélorisme	48/121	6/10	54/131 (41 %)	[1, 7, 9, 11, 14, 19, 25, 31, 32, 38, 51, 52, 55, 69, 70, 77]
Ptose	18/63	2/5	20/68 (29 %)	[14, 25, 27, 31, 38, 40, 43, 77]
Strabisme	50/72	1/1	51/73 (70 %)	[21, 22, 25, 32, 48, 51, 68, 77]
Oreilles				
Grandes oreilles	82/131	1/2	83/133 (62%)	[7, 8, 14, 16, 19–21, 23, 25, 33, 36, 42, 47, 51, 59, 64, 69, 73, 77]
Oreilles basses	15/31	2/4	17/35 (49%)	[16, 25, 32, 38, 51, 63, 69, 70, 73, 86]
Nez				
Nez court	14/29	1/1	15/30 (50 %)	[1, 11, 16, 40, 51, 85]
Bout de nez proéminent	29/43	1/1	30/44 (68 %)	[52, 77]
Pont nasal plat	17/31	3/6	20/37 (54 %)	[25, 32, 38, 42, 43, 51, 52, 63, 73, 85]
Pont nasal étroit	28/44	NON	28/44 (64 %)	[77]
Pont nasal proéminent	48/95	NON	48/95 (51 %)	[8, 14, 25, 32, 77, 84, 85]
Pont nasal large	21/40	4/8	25/48 (52 %)	[11, 14, 16, 19, 25, 33, 43, 55, 85]
Narines retroussées	28/65	NON	28/65 (43 %)	[14, 25, 32, 63, 73, 77, 86]
Bouche et lèvres				
Palais à haute voûte	17/51	3/6	20/57 (35 %)	[7, 9, 14, 21, 22, 25, 29, 32, 38, 51, 53, 63, 70, 85]
Lèvre supérieure en tente vermillon	18/41	2/4	20/45 (44%)	[32, 51, 69, 70]
Apparence bouche ouverte	57/67	2/5	59/72 (82 %)	[16, 25, 27, 31, 43, 59, 77, 85, 86]
Petite bouche	64/117	3/5	67/122 (55 %)	[8, 9, 11, 13, 16, 25, 32, 51, 63, 69, 70, 77]
Lèvre inférieure épaisse	37/48	1/1	38/49 (78 %)	[18, 27, 77]
Les dents				
Anomalies dentaires	32/34	NON	32/34 (94 %)	[77]
Persistance des dents de lait	23/26	4/10	27/36 (75 %)	[43, 74, 77]
Incisives centrales proéminentes	16/32	NON	16/32 (50%)	[77]
Mâchoire				
Micrognathie	11/35	4/6	15/41 (37%)	[7, 9, 11, 31, 32, 38, 40, 51, 52, 59, 64, 69, 70]
Mains et pieds				
Clinodactylie	8/18	3/10	11/28 (40%)	[11, 14, 25, 32, 41, 65, 70]
Doigts fuselés	55/80	NON	55/80 (69 %)	[8, 11, 16, 77, 84, 85]
Petites mains et/ou pieds	29/50	2/5	31/55 (56 %)	[7, 11, 32, 48, 51, 70, 77]

Tableau 10 (suite)

Caractéristique	Mâles n/n	Femelles n/n	Total n/N (%)	Les références
Pieds gras valgus	26/35	2/6	28/41 (68 %)	[74, 77]

la circonférence (OFC) est une caractéristique clinique clé du SMD. Les dysmorphismes crâniens moins fréquemment signalés comprennent la brachycéphalie (19/42) et la plagiocéphalie (15/44). Une hypotonie faciale, contribuant à une diminution des expressions faciales (hypomimie), a été rapportée chez plus de la moitié des patients (37/65). Une hypoplasie du milieu du visage a été rapportée chez les deux tiers des patients (67/99) et est une caractéristique clinique prédominante du SMD. Des patients ont également été décrits comme ayant des cheveux épais et denses (40/49).

Des caractéristiques oculaires telles que des yeux profondément enfoncés (33/78), des fissures palpébrales inclinées vers le bas (14/35), des plis épicanthiques (35/98) et un hypertélorisme (54/141) ont également été fréquemment signalées. Un strabisme a été identifié chez une forte proportion de patients (51/73), le plus souvent un strabisme divergent (exotropie) [17, 25, 48, 77], qui pourrait être lié à des déficiences visuelles telles que l'hypermétropie (hypermétropie) [12, 25, 26, 74, 77] et amblyopie [40]. De grandes oreilles (83/133) et/ou attachées bas (17/35) sont fréquentes, ainsi qu'un pont nasal étroit (28/44) et/ou proéminent (48/95) avec des narines retroussées (28/65).

De nombreux patients présentent une petite bouche (67/122) et une bouche ouverte (59/72). Jusqu'à trois quarts des patients ont une persistance de dents de lait (27/36).

D'autres présentations rapportées incluent une mâchoire sous-dimensionnée (micrognathie) (15/41) et des anomalies des extrémités qui incluent de petites mains et/ou pieds sur plus de la moitié (31/55), des doigts effilés (55/80) et des pieds plats (28/41).

Aucune différence apparente n'a été détectée dans la proportion de ces caractéristiques entre les patients masculins et féminins, bien qu'il n'y ait pas suffisamment de données sur la morphologie dys trouvée chez les patientes atteintes de SMD et qu'une enquête plus approfondie sur la physiopathologie des caractéristiques dysmorphiques dans ce trouble soit nécessaire.

Troubles autonomes (Tableau 11)

Des troubles vasomoteurs généralisés ont été rapportés chez plus de la moitié des patients (58/100) dans trois études (Tableau 11). Livedo ou marbrure des extrémités a également été trouvée chez plus des trois quarts (n = 38) des 49 patients de quatre études [7, 11, 43, 77], bien qu'elle soit moins apparente après l'adolescence chez certains [77]. Le dérèglement de la température peut se manifester par des descriptions de mains et/ou de pieds froids qui apparaissent roses/rouges avec une mauvaise circulation [12, 17, 18, 78], une hyperpyrexie ou une surchauffe [28, 32] et des frissons non liés à des infections [28]. D'autres signes rapportés compatibles avec une éventuelle dysautonomie ont inclus des rapports occasionnels d'épisodes récurrents d'apnée pour 2 des 21 patients de deux études [5, 27], et des épisodes d'hyperventilation chez un seul patient [46] et d'hypoventilation chez deux autres [24, 81].

Troubles du sommeil (tableau 12)

Des troubles du sommeil ont été rapportés chez plus de la moitié des patients (62/112) dans 10 études ; le plus souvent décrit comme une apnée obstructive du sommeil, qui a été retrouvée chez plus d'un tiers (n = 32) des 90 patients de huit études (Tableau 12). L'assistance ventilatoire pour l'apnée du sommeil peut impliquer une thérapie par pression positive continue (PPC) et une supplémentation en oxygène [81]. Des interventions chirurgicales telles que l'adénoïdectomie et/ou l'amygdalectomie peuvent être indiquées pour les tissus obstructifs tels que les végétations adénoïdes élargies ou les tonsilles qui peuvent contribuer à l'apnée du sommeil [18, 77, 81, 86]. Hypersomnie/somnolence (17/93 d'après trois études), réveils nocturnes (5/22 d'une étude) et sommeil-les troubles du rythme de veille (6/27 dans deux études) ont été signalés moins fréquemment (tableau 12).

Tableau 11 Résumé des troubles autonomes retrouvés chez les patients atteints de SMD rapportés dans la littérature; NR=non rapporté

Caractéristique	Mâles n/n	Femelles n/n	Total n/N (%)	Les références
Retenir son souffle	1/20	1/1	2/21 (10 %)	[5, 27]
Épisodes d'hyperventilation	1/1	NON	1/1 (100 %)	[46]
Épisodes d'hypoventilation	2/4	NON	2/4 (50%)	[24, 81]
Troubles vasomoteurs	-	-	58/100 (58%)	[77, 78, 84]
Livedo des membres	36/43	2/6	38/49 (78%)	[7, 11, 43, 77]
Mains et/ou pieds froids/problèmes de régulation de la température corporelle	4/15	NON	4/15 (33%)	[12, 18, 32]

Tableau 12 Synthèse des troubles du sommeil retrouvés chez les patients atteints de SMD rapportés dans la littérature ; NR=non rapporté

Caractéristique	Mâles n/n	Femelles n/n	Total n/N (%)	Les références
Perturbations de sommeil	–	–	62/112 (55%)	[4, 5, 33, 43, 54, 55, 71, 78, 84, 86]
Apnée obstructive du sommeil	29/76	3/14	32/90 (36%)	[1, 5, 18, 43, 66, 74, 77, 81]
Hypersomnie/somnolence	17/93	NON	17/93 (18 %)	[69, 76, 84]
Réveil nocturne	5/22	NON	5/22 (23%)	[84]
Trouble du rythme veille-sommeil	6/27	NON	6/27 (22%)	[1, 84]

Résultats neuroradiologiques (tableau 13)

Des anomalies neuroradiologiques non spécifiques ont été trouvées chez la plupart des patients ayant subi une imagerie cérébrale, bien qu'aucun schéma de malformation cérébrale spécifique n'ait été identifié (Tableau 13). L'étude neuroradiologique la plus complète à ce jour était une série de cas français de 2016 dans laquelle 28/30 patients avaient des résultats anormaux à l'IRM cérébrale [65]. Deux tiers (n=20) des patients avaient une dysgénésie du corps calleux incluant une hypoplasie (12/30) ou un corps calleux court mais complet (8/30) ; ainsi qu'une réduction du volume de substance blanche chez 12/30 patients, un retard physiologique de la myélinisation de la substance blanche chez 9/30 patients, une persistance du septum cavum pellucidum chez 12/30 patients, une dilatation des ventricules latéraux chez 9/30 patients et des anomalies cérébelleuses chez 10/30 patients dont hypoplasie du vermis (6/30), hauteur inférieure à la normale

le vermis (4/30) et l'atrophie cérébelleuse (3/30).

Un résumé des résultats d'autres études comprend l'atrophie cérébrale [1, 3, 4, 10, 17, 19, 27, 38, 40, 63, 65, 68, 74, 81, 84], l'atrophie cérébelleuse [10, 79] (en particulier hypoplasie vermis dans certains cas [17, 19, 30, 40, 61, 64, 65, 70]), atrophie corticale [2, 17, 19, 20, 25, 52, 71] retardée/ altération de la myélinisation [2, 16, 17, 32, 59, 65, 75, 79, 81], agénésie ou hypoplasie du CC [4, 13, 16–18, 25, 29, 30, 38, 40, 51, 56, 61, 64, 65, 70, 79, 81], hypertrophie de la citerne magna [17, 21, 40], hydrocéphalie [22, 32, 40, 56], gliose [27], leucomalacie périvericulaire [17, 28, 71, 75], kystes du plexus choroïde [4, 56, 65], kystes du septum pellucidum [2, 16, 25, 43, 61, 71], malformation/ variante de Dandy-Walker [13, 43, 64], unilatéral/bilatéral dilatation ventriculaire [2, 16, 17, 19, 25, 28, 30, 32, 40, 43, 45, 51, 52, 56, 64, 65, 69, 74], et réduction hypersignal de la substance blanche [24, 28, 69].

Tableau 13 Résumé des principaux résultats neuroradiologiques trouvés chez les patients atteints de SMD signalés dans des séries de cas importants avec des études IRM; NR=non rapporté

Type de saisie	Honda et al. [85] n/N (%)	El Chehadeh et al. [65] n/N (%)	Takeguchi et al. [84] n/N (%)
Résultats d'imagerie anormaux y 2	10/12 (83 %)	28/30 (93%)	20/23 (87 %)
anomalies IRM cérébrales	NON	25/30 (83 %)	10/23 (43 %)
Intensités anormales dans la substance blanche profonde	NON	6/30 (20 %)	9/23 (39%)
Volume de matière blanche réduit	3/11 (27 %)*	12/30 (40 %)	3/23 (13 %)
Myélinisation retardée de la substance blanche	1/11 (9 %) 6/11	9/30 (30 %)	NON
Anomalies du corps calleux (CC)	(54 %)† 3/11	20/30 (67 %)‡	7/23 (30 %)§
Anomalies cérébelleuses	(27 %)¶	10/30 (33 %)¶#	5/23 (22%)¶
Atrophie cérébrale	8/11 (73 %)	NON	6/23 (26%)
Atrophie du tronc cérébral	2/11 (8 %)	NON	NON
Persistance du cavum septum pellucidum	NON	12/30 (40%)	5/23 (22 %)
Ventricules latéraux dilatés	4/11 (36%)	9/30 (30%)	NON
Espaces de Robin-Virchow dilatés	1/11 (9 %)	1/30 (3%)	2/23 (9%)

* Modification de la substance blanche *

† Hypoplasie CC (6/11)

‡ Dysgénésie des CC (20/30), hypoplasie des CC (12/30), CC courte mais complète (8/30), modelage défectueux du genou (2/30), agénésie partielle des CC (1/30), agénésie complète (1/30)

§ Non spécifié

¶ Perte/atrophie du volume cérébelleux

Hypoplasie du vermis (6/30), hauteur inférieure à la normale du vermis (4/30)

Autres comorbidités médicales (Tableau 14)

Des problèmes visuels ont été rapportés chez près de la moitié (n=25) des 51 patients de cinq études sous forme d'hypermétropie (Tableau 14), de strabisme chez un peu plus des deux tiers (51/73 ; Tableau 10) et d'astigmatisme (2/7 ; Tableau 14), en accord avec la prévalence plus élevée d'erreurs de réfraction et d'anomalies oculaires chez les enfants atteints de DI syndromique [119].

Cela peut suggérer un besoin d'évaluation ophtalmologique chez les enfants atteints de SMD, mais des échantillons plus importants sont nécessaires dans les études futures et les données d'histoire naturelle seront importantes pour comprendre la prévalence de l'hypermétropie par groupe d'âge, car cette condition peut s'améliorer au cours de l'enfance [120]. Dans une série de cas [77], 7 des 23 patients ont été évalués comme ayant une perte auditive légère à modérée. Le type de surdité n'a été évalué que dans trois cas, dont deux avaient une surdité de conduction en rapport avec une otite récidivante et un avait une surdité de perception.

Une plus grande attention aux déficiences sensorielles chez les enfants atteints de SMD est importante pour une prise en charge précoce et pour prévenir une inhibition supplémentaire du développement du langage et des compétences de communication [121]. Les comorbidités médicales moins fréquemment signalées comprennent l'anémie [32, 48],

l'hyperbilirubinémie [16, 40], la thrombocytopenie [17], l'hypothyroïdie [25, 32, 43, 53, 71] et l'obésité [16, 25, 74].

Différences cliniques entre les patients masculins et féminins

On pensait initialement que le SMD était pénétrant à 100% chez les hommes et asymptomatique chez les femmes porteuses, mais les séries de cas depuis le milieu des années 2000 ont commencé à enregistrer des femmes présentant des caractéristiques variables de la maladie [9-11]. Depuis lors, environ 70 patientes atteintes de SMD ont été rapportées dans la littérature [5, 9-11, 26-28, 33, 35, 41, 43, 51-56, 62, 65, 69-71, 74-76, 78, 79, 83, 113]. Dans un génotype récent-étude phénotypique [43 hommes, 5 femmes] les scores de sévérité clinique étaient plus mauvais chez les hommes que chez les femmes, tout comme les résultats de l'évaluation du comportement moteur [78]. Alors qu'il est

Tableau 14 Résumé des autres comorbidités médicales retrouvées chez les patients atteints de SMD rapportées dans la littérature ; NR=non rapporté

Caractéristique	Mâles n/n	Femelles n/n	Total n/N (%)	Les références
Anémie	2/11	NON	2/11 (18 %)	[32, 48]
Astigmatisme	2/7	NON	2/7 (29 %)	[40, 68]
Perte auditive	13/39	NON	13/39 (33%)	[1, 2, 8, 9, 32, 40, 77]
Hypermétropie	23/44	2/7	25/51 (49 %)	[12, 25, 26, 74, 77]
Hyperbilirubinémie	2/9	NON	2/9 (22 %)	[16, 40]
Hypothyroïdie	2/10	3/7	5/17 (29 %)	[25, 32, 43, 53, 71]
Obésité	3/7	1/6	4/13 (31 %)	[16, 25, 74]
Thrombocytopenie	3/19	NON	3/19 (16 %)	[17]

compris qu'il existe une variabilité clinique au sein du SMD, les facteurs sous-jacents à l'expressivité variable entre les hommes et les femmes touchés n'ont été que partiellement explorés.

Les mécanismes moléculaires pathogènes possibles chez les femmes affectées pourraient inclure (1) une localisation trans déséquilibrée entre le chromosome X et un autosome [9, 11, 26, 27, 43, 51, 65, 70], (2) XCI aléatoire [70, 74, 83] et (3) XCI asymétrique dans lequel le chromosome X porteur de non-duplication est préférentiellement inactivé [28, 33, 35, 41, 43, 52, 54, 74]. À ce jour, l'hypothèse qui prévaut pour les femmes asymptomatiques est la présence de XCI asymétrique avec inactivation préférentielle du chromosome X avec la duplication [52, 65] bien que le XCI asymétrique ne soit pas toujours détecté. Cela peut être lié à des variabilités de XCI dans différents tissus chez un individu ou peut suggérer qu'il existe d'autres facteurs modificateurs [122].

Espérance de vie

En l'absence d'études prospectives basées sur la population, les informations sur l'espérance de vie dans les SMD sont rares.

Dans la série française de 86 patients masculins ayant une duplication intrachromosomique de MECP2, 27 % (n=23) étaient décédés avant 25 ans contre 39 % (n=34) des 88 patients de la littérature dans une revue précédente [30].

Les causes de décès signalées dans les SMD incluent (a) des événements épileptiques répétés [8, 77] (ou état de mal épileptique [16, 69]); (b) des événements respiratoires [83], y compris des infections respiratoires récurrentes [2, 11, 36, 70, 77] décrites comme une pneumonie [8, 13, 17, 48, 52, 61, 62, 75] (souvent causées par une aspiration), bronchite [36, 48], insuffisance respiratoire [1, 36, 48] (secondaire à des infections [16]) et hypertension pulmonaire [5, 65, 77]; et (c) infections non respiratoires, y compris gastro-entérite [61], myocardite [75], infection du système nerveux central [2, 75] et septicémie [5, 68]. D'autres patients sont décédés d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique [48] et d'une insuffisance cardiaque [17, 48].

En résumé, les causes de décès rapportées dans la littérature mettent en évidence le lourd fardeau des convulsions et des problèmes de santé respiratoire dans les SMD.

Profil de cortisol

Le profil de cortisol dans le SMD a été intéressant en tant que biomarqueur potentiel de gravité clinique. Un lien provisoire entre les infections respiratoires récurrentes dans les SMD dues à une dérégulation immunitaire/inflammation chronique et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) a été établi - car un dysfonctionnement de l'HPA a été noté dans des troubles immunitaires tels que le lupus érythémateux disséminé et le syndrome de Sjögren qui présentent Surexpression de MECP2 [123]. Dans une étude récente, une diminution de la réponse au réveil du cortisol (CAR) chez 17/31 patients était associée à une plus grande taille de duplication, à un nombre accru d'hospitalisations pour infections et à une sévérité accrue telle qu'évaluée par

l'échelle de gravité clinique (CSS) [78] conçue pour le RTT [123]. Si ce biomarqueur potentiel est validé par une étude plus approfondie, il pourrait avoir une utilité pour la stratification dans les futurs essais cliniques.

Profil immunologique

Il a été suggéré que la duplication d'IRAK1, qui est impliquée dans la médiation des réponses immunitaires pro-inflammatoires dans les voies de signalisation du récepteur de type Toll (TLR)/IL-1R [124], pourrait contribuer à la survenue d'infections récurrentes dans les SMD [16, 18, 29, 46], et la sensibilité aux bactéries pyogéniques [18]. Il existe un rôle potentiel pour les régimes d'immunisation contre les bactéries encapsulées dans des polysaccharides, qui est étayé par des résultats limités chez trois patients de sexe masculin qui ont nécessité des injections de rappel en raison de mauvaises réponses aux vaccins contre des espèces encapsulées dans des polysaccharides telles que *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* de type B. [13, 125]. Les premières études n'ont pas trouvé de preuves solides d'un nombre anormal de lymphocytes T et B ou de taux d'immunoglobulines sériques (IgM, IgE, IgA, IgD et IgG avec sous-classes), ou de résultats d'études fonctionnelles et d'activité du complément des lymphocytes T qui auraient pu expliquer l'augmentation de sensibilité aux infections [8, 13, 18]. De plus, des cas avec une région dupliquée incluant IRAK1 sans antécédent d'infections respiratoires ont été rapportés [42, 53, 55], ainsi qu'une patiente qui avait des infections respiratoires récurrentes mais pas de région IRAK1 dupliquée [43]. Des modèles de souris de SMD avec une surexpression de MECP2 humaine sans IRAK1 se sont également révélés immunodéficients, ce qui suggère que les défauts immunitaires dans le SMD peuvent probablement être indépendants de la duplication d'IRAK1 [126, 127].

Une étude fondamentale de Bauer et al. en 2015 ont étudié et développé le type phéno-infectieux et immunologique des SMD [62]. D'importation, six des 21 patients avaient un déficit en IgG2, dont quatre avaient un déficit supplémentaire en IgA. Trois autres patients avaient de faibles niveaux d'IgG2. Des taux réduits ou faibles d'IgG ont par la suite été trouvés chez quatre autres personnes sur 51 issues de 10 études [8, 13, 18, 19, 36, 61, 71, 73, 81, 84] et des taux réduits ou faibles d'IgA dans un 10 personnes supplémentaires sur 51 issues de neuf études [8, 13, 18, 36, 38, 71, 73, 81, 84].

Relations génotype-phénotype

À ce jour, aucune étude complète d'association génotype-phénotype n'a été menée en ce qui concerne les gènes impliqués dans la duplication Xq impliquant MECP2.

La région minimalement dupliquée dans le SMD comprend les gènes MECP2 et IRAK1 [4, 14, 19, 25, 28, 30, 40, 42, 44, 49, 52, 58, 112], et les individus avec une plus grande duplication Xq28 cytogénétiquement visible ont été signalés comme présentant des caractéristiques telles que la microcéphalie, un retard de croissance prénatal et postnatal,

hernie, fente palatine et organes génitaux hypoplasiques [11]. En conséquence, d'autres gènes impliqués dans la duplication peuvent être sensibles au dosage et exercer un effet. Les quelques individus rapportés avec une triplification de MECP2 ont montré un phénotype plus sévère [14, 33, 36, 49, 50, 71].

Il a été suggéré que les duplications Xq28 impliquant le gène ID-associated flamin A (FLNA; 300017) contribuent à la présence de constipation chronique [17], car des mutations ponctuelles FLNA ont été trouvées dans des familles présentant une occlusion pseudo-intestinale [128, 129].

Contre cette hypothèse, la constipation n'était pas une caractéristique des études de cas récentes sur des patients présentant une duplication Xq28 impliquant FLNA sans MECP2 [42, 63, 130, 131]. La présence de la maladie de Hirschsprung dans le SMD, bien que rare, a également été suggérée comme étant liée à des niveaux dérégulés du gène L1CAM (qui peut être impliqué dans les duplications Xq28) car des mutations L1CAM ont été détectées chez des patients atteints d'hydrocéphalie liée à l'X avec Hirschsprung maladie [22, 132, 133]. Enfin, des duplications impliquant le gène 1 de l'inhibiteur de dissociation du GDP associé à l'ID (GDI1; OMIM 300104) ont été associées à la présence de microcéphalie chez les personnes atteintes de SMD dans diverses séries de cas [2, 14, 16, 19]. Il a été suggéré que les microduplications impliquant GDI1 sont dose-dépendantes et sont associées à des phénotypes cliniques plus sévères, y compris une malformation de Dandy-Walker [134]. Cependant, des études plus approfondies sur la relation génotype-phénotype sont nécessaires pour soutenir ces associations dans le contexte de la duplication MECP2.

Sans surprise, une étude récente a montré qu'une plus grande taille de duplication était corrélée à une plus grande sévérité clinique telle que mesurée à l'aide du CSS et de l'échelle d'évaluation du comportement moteur (MBA) [78]. La présence du gène Rab39B (RAB39B; OMIM 300774) de la protéine associée à Ras liée à l'ID dans la duplication était également associée à une plus grande sévérité clinique, comme c'était le cas dans une moindre mesure lorsque la duplication impliquait le gène L1CAM.

Il est intéressant de noter que des microduplications dans la région Xq28, y compris RAB39B mais terminales à MECP2 chez les hommes, se manifestent par des déficits cognitifs, des anomalies comportementales, notamment l'hyperactivité et l'agressivité, et des caractéristiques dysmorphiques [135, 136].

Des mutations dans RAB39B ont également été trouvées chez des patients atteints de XLID présentant un autisme, une épilepsie et une macrocéphalie [137].

Il a été suggéré que la régulation de MECP2 le dosage des gènes est important pour le développement neurotypique, car des niveaux surexprimés de MECP2 dans les leucocytes périphériques ont été trouvés chez certains enfants autistes [138]. En revanche, des niveaux réduits de protéine MeCP2 ont été trouvés post-mortem dans le cortex frontal d'individus atteints du syndrome de Rett (9/9) et d'autisme (11/14) [139].

Discussion

La recherche clinique sur les SMD au cours des deux dernières décennies a fourni une base pour la caractérisation plus poussée de ce trouble rare du développement neurologique. À ce jour, quelques grandes séries de cas ont fourni des informations phénotypiques détaillées sur le SMD: (1) une revue de 2011 de toutes les études de cas/petites séries antérieures ainsi que l'inclusion de 15 hommes non déclarés [30], (2) notre série de 2017 sur 49 hommes et 7 femmes [76], (3) une série française de 2018 sur 59 hommes [77], et (4) une série américaine de 2019 sur 43 hommes et 6 femmes [78]. Ces quatre principales publications ont rendu compte de différents aspects de la maladie avec chevauchement des principales comorbidités médicales telles que les infections respiratoires récurrentes et les convulsions. Par conséquent, aucune série antérieure n'englobait l'intégralité des antécédents cliniques des individus décrits, ce qui peut signifier que la charge de morbidité n'est pas entièrement reflétée. Tentant d'élargir la documentation du phénotype, notre examen complet a rassemblé les résultats de toutes les études et séries publiées sur les personnes atteintes de SMD à ce jour.

Cette revue détaille les caractéristiques suivantes du SMD qui sont fréquemment décrites dans la littérature: déficience intellectuelle, retard global du développement, régression, convulsions, infections des voies respiratoires inférieures (IVRI), problèmes gastro-intestinaux, symptômes d'autisme, caractéristiques dysmorphiques, troubles du sommeil et résultats neuroradiologiques anormaux. Cet examen met également en évidence des domaines qui ont reçu une attention limitée tels que les non-IVRI (par exemple, pharyngite, amygdalite, otite, infections des voies urinaires), les malformations cardiovasculaires, les anomalies urogénitales au-delà de la cryptorchidie, les troubles du comportement ou de l'humeur (autres que l'autisme) et dysfonction autonome. De multiples caractéristiques de santé et de développement peuvent coexister au sein d'un phénotype très large et contribuer au fardeau de la maladie.

Lorsque l'on sait que le même individu a été signalé dans plusieurs études, on a pris soin d'éliminer les répétitions lors du calcul des proportions ("Annexe"). De plus, lorsqu'il était suspecté que des individus étaient susceptibles d'être reproduits dans des études distinctes, ils ont été entièrement supprimés du calcul des proportions. Cependant, il est probable qu'en raison de la nature des données anonymisées, il ne soit pas possible d'éliminer entièrement les cas répliqués, de sorte que la qualité des données que nous avons fournies pourrait être légèrement compromise. De plus, les séries examinées représentent des études transversales et la proportion d'individus présentant une comorbidité médicale particulière peut changer avec l'âge. Lorsque l'analyse du temps jusqu'à l'événement, une méthode statistique qui tient compte de la censure des données pour calculer la probabilité conditionnelle qu'un événement se produise [140], a été utilisée pour rendre compte de la probabilité de constater la marche ou de développer des convulsions ou une scoliose [76], ces données ont été présentées.

Une limite de cette revue réside dans la possibilité que certaines conditions aient été plus favorisées que d'autres par les chercheurs précédents. Cela était évident pour les caractéristiques susmentionnées avec une attention limitée, où les proportions agrégées reflétaient un faible dénominateur.

Le peu d'informations disponibles à leur sujet met en évidence la nécessité d'un ensemble de données complet capable de saisir pleinement le SMD et le fardeau de ce trouble. Bien que ces études aient fourni des données importantes, à ce jour, il n'y a pas eu d'études longues (78) sur les personnes atteintes de SMD.

Une autre raison d'exiger une meilleure information sur la santé est de comprendre les différences et les similitudes entre le SMD et le RTT, deux troubles causés par trop ou trop peu de MeCP2. Ce besoin a été partiellement abordé par une étude qui a comparé les caractéristiques de régression, de crises et de sévérité clinique entre le SMD et le RTT en utilisant les données de l'étude d'histoire naturelle du RTT et des troubles apparentés (NCT03077308) [113]. Cependant, il ressort de cette revue qu'un typage phénotypique encore plus approfondi du SMD est nécessaire pour enrichir la compréhension du trouble. Une condition préalable aux essais cliniques attendus avec impatience est une connaissance adéquate de l'histoire naturelle de cette maladie, qui n'est pas encore disponible.

Les recherches futures bénéficieraient de la constatation d'une taille d'échantillon beaucoup plus grande et la collecte de données longitudinales pour mieux comprendre le phénotype complet de la maladie, y compris les caractéristiques qui ont été moins ciblées. Cela permettrait d'utiliser des échelles validées pour évaluer, par exemple, le sommeil et la qualité de vie [141, 142]. La gravité de la maladie et l'évaluation des comorbidités ont déjà été mesurées avec des échelles de gravité telles que l'échelle de gravité clinique (CSS) et l'évaluation du comportement moteur (MBA) développées pour être utilisées dans le RTT [78, 113, 123]. Par exemple, le CSS comprend des items pour la croissance crânienne/somatique et l'hyperventilation, qui ne semblent pas être une préoccupation clinique majeure pour le SMD [143]. De plus, le CSS évalue l'âge d'apparition de la régression qui est une caractéristique clé du RTT et non du MDS [143]. Le CSS ne parvient pas non plus à capturer les infections récurrentes dans MDS qui semblent être une caractéristique cardinale. Le développement et la validation d'une échelle de gravité spécifique au SMD et d'autres mesures de résultats plus pertinentes seraient bénéfiques pour évaluer le fardeau clinique global de ce trouble et pour une utilisation dans la conduite d'essais cliniques.

Nous proposons que les limites de cette revue et le manque d'ensembles de données complets dans la littérature soient résolus par le développement d'une base de données internationale sur les maladies rares pour le SMD. Comme ce fut le cas pour la constitution de bases de données sur les maladies rares telles que l'Australian Rett Syndrome Database (ARSD) en 1993 [144], l'International Rett Syndrome Database (InterRett) en 2003 [145] et l'International CDKL5 Disorder Database (ICDD) en 2012 [146], il est nécessaire d'avoir un registre similaire pour les MDS car

une maladie ultrarare à faible prévalence à la naissance [5]. Cet effort pourrait être guidé par les consommateurs et les parties prenantes pour élaborer un programme pour le SMD qui mettra en relation les familles des patients et des cliniciens touchés avec la communauté de la recherche. Une base de données internationale englobant une population plus large permettra la collecte centralisée de données plus solides et plus généralisables, y compris les aspects les moins bien traités de ce trouble. Cela devrait conduire à une meilleure compréhension de l'histoire naturelle, de l'hétérogénéité génotypique et phénotypique et de la charge de morbidité du SMD avec une meilleure granularité. Ces données peuvent potentiellement révéler des paramètres cliniques qui peuvent, espérons-le, être utilisés pour éclairer les développements thérapeutiques. Face aux besoins complexes des enfants atteints de SMD, il est important de comprendre les nombreux domaines de la santé touchés par ce trouble afin que les thérapies et les interventions puissent être adéquatement adaptées. Une telle perspicacité nécessitera les efforts concertés non seulement des chercheurs mais aussi des parties prenantes dans les années à venir.

appendice

- Dans Pascual-Alonso et al. [83], le patient 1 a été précédemment décrit dans Mayo et al. [33] et le patient 7 a été décrit dans Madrigal et al. [15] et Bijlsma et al. [43].
- Les deux études de Peters et al. [49] présentaient respectivement 10 et 17 individus. Comme les deux populations étudiées avaient une tranche d'âge de 3 à 10 ans, seul le dernier article avec 17 individus a été inclus dans les estimations.
- Dans Yi et al. [69], quatre patients étaient auparavant signalés.
- Dans Yamamoto et al. [58], 11 patients sont décrits mais seuls quatre sont nouveaux dans la littérature (patients 3, 5, 8 et 11).
- Dans Ramocki et al. [4] un homme a déjà été signalé, mais il n'est pas clair quel individu masculin—néanmoins un individu a été retiré de l'esti copains.
- Dans Clayton-Smith et al. [17], trois hommes ont été précédemment signalés.

Remerciements

N'est pas applicable.

Contributions des auteurs

DT a élaboré les grandes lignes de l'examen en consultation avec HL et JD. DT a écrit le premier brouillon avec la contribution de HL et JD. DT, HL et JD ont organisé la préparation du tableau et DT a construit la figure. DT, HL, JD, GB, AW et PR ont révisé le manuscrit et approuvé la version finale. Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

Le financement

HL est financé par NHMRC Senior Research Fellowship (APP1117105).

Disponibilité des données et des matériaux

N'est pas applicable.

Déclarations

Approbation éthique et consentement à participer

N'est pas applicable.

Consentement à la publication

N'est pas applicable.

Intérêts concurrents

HL et JD déclarent les honoraires d'AveXis, Anavex, Newron et GW en dehors du travail soumis et avec toutes les rémunérations versées à leur institution. Nous n'avons aucun intérêt concurrent concernant le travail soumis.

Coordonnées de l'auteur

¹ Telethon Kids Institute, Université d'Australie occidentale, Perth, WA, Australie.

² Curtin School of Allied Health, Curtin University, Perth, WA, Australie.

Department of Health, Genetic Services of Western Australia, Subiaco, WA 6008, Australie.

³ Registre australien occidental des anomalies du développement,

Hôpital King Edward Memorial, PO Box 134, Subiaco, WA 6904, Australie.

⁵ Entrée nord, Perth Children's Hospital, 15 Hospital Ave, Nedlands, WA 6009, Australie.

⁶ Discipline de pédiatrie, École de médecine, Université d'Australie occidentale, Perth, WA 6009, Australie.

Reçu: 8 novembre 2021 Accepté: 7 mars 2022

Published online: 21 March 2022

Les références

- Lubs H, Abidi F, Bier JA, Abuelo D, Ouzts L, Voeller K, et al. XLMR Le syndrome caractérisé par de multiples infections respiratoires, un hyper télorisme, une détérioration sévère du SNC et une mort précoce se localise en Xq28 distal. *Suis J Med Genet.* 1999;85(3):243–8.
- Van Esch H, Bauters M, Ignatius J, Jansen M, Raynaud M, Hollanders K, et al. La duplication de la région MECP2 est une cause fréquente de retard mental sévère et de symptômes neurologiques progressifs chez les hommes. *Suis J Hum Genet.* 2005;77(3):442–53.
- Kirk EP, Malaty-Brevaud V, Martini N, Lacoste C, Levy N, Maclean K, et al. La variabilité clinique du syndrome de duplication MECP2 : description de deux familles avec duplications hors L1CAM et FLNA. *Clin Genet.* 2009;75(3):301–3.
- Ramocki MB, Peters SU, Tavyev YJ, Zhang F, Carvalho CM, Schaff CP, et al. L'autisme et d'autres symptômes neuropsychiatriques sont répandus chez les personnes atteintes du syndrome de duplication MeCP2. *Anne Neurol.* 2009;66(6):771–82.
- Giudice-Nairn P, Downs J, Wong K, Wilson D, Ta D, Gattas M, et al. L'incidence, la prévalence et les caractéristiques cliniques du syndrome de duplication MECP2 chez les enfants australiens. *J Paediatr Infant.* 2019;55(11):1315–22.
- Bertini E, Cusmai R, de Saint BG, Le Deist F, Di Capua M, Gaggero DR, et al. Ataxie congénitale liée à l'X, encéphalopathie myoclonique progressive, dégénérescence maculaire et infections récurrentes. *Suis J Med Genet.* 1992; 43 (1–2): 443–51.
- Lahn BT, Ma N, Breg WR, Stratton R, Surti U, Page DC. Échange Xq-Yq entraînant une expression génique supranormale liée à l'X chez des hommes sévèrement retardés avec un caryotype 46, XYq. *Nat Genet.* 1994;8(3):243–50.
- Pai GS, Hane B, Joseph M, Nelson R, Hammond LS, Arena JF, et al. Un nouveau syndrome récessif lié à l'X de retard mental et de dysmorphisme léger correspond à Xq28. *J Med Genet.* 1997;34(7):529–34.
- Lachlan KL, Collinson MN, Sandford RO, van Zyl B, Jacobs PA, Thomas NS. Disomie fonctionnelle résultant de duplications de Xq distal chez quatre patients non apparentés. *Hum Genet.* 2004;115(5):399–408.
- Ariani F, Mari F, Pescucci C, Longo I, Bruttini M, Meloni I, et al. PCR quantitative en temps réel comme méthode de routine pour le dépistage des grands réarrangements dans le syndrome de Rett: rapport d'un cas de suppression de MECP2 et d'un cas de duplication de MECP2. *Hum Mutat.* 2004;24(2):172–7.

11. Sanlaville D, Prieur M, de Blois MC, Genevieve D, Lapiere JM, Ozilou C, et al. Functional disomy of the Xq28 chromosome region. *Eur J Hum Genet.* 2005;13(5):579–85.
12. Meins M, Lehmann J, Gerresheim F, Herchenbach J, Hagedorn M, Hameister K, et al. La duplication sous-microscopique dans Xq28 provoque une expression accrue du gène MECP2 chez un garçon présentant un retard mental sévère et des caractéristiques du syndrome de Rett. *J Med Genet.* 2005;42(2):e12.
13. Friez MJ, Jones JR, Clarkson K, Lubs H, Abuelo D, Bier JA, et al. Infections récurrentes, hypotonie et retard mental causés par la duplication de MECP2 et de la région adjacente en Xq28. *Pédiatrie.* 2006;118(6):e1687–95.
14. del Gaudio D, Fang P, Scaglia F, Ward PA, Craigen WJ, Glaze DG, et coll. Augmentation du nombre de copies du gène MECP2 à la suite d'une duplication génomique chez les hommes présentant un retard de développement neurologique. *Genet Med.* 2006;8(12):784–92.
15. Madrigal I, Rodriguez-Revenega L, Armengol L, González E, Rodríguez B, Badenas C, et al. Détection par réseau de chemins de mosaïque du chromosome X des variantes du nombre de copies chez les patients atteints d'arriération mentale liée au chromosome X. *Génomique BMC.* 2007;8:443.
16. Smyk M, Oberszyn E, Nowakowska B, Nawara M, Cheung SW, Mazurc zak T, et al. Duplications de tailles différentes de Xq28, y compris MECP2, chez trois hommes présentant un retard mental, un discours absent ou retardé et des infections récurrentes. *Suis J Med Genet B Neuropsychiatre Genet.* 2008;147B(6):799–806.
17. Clayton-Smith J, Walters S, Hobson E, Burkitt-Wright E, Smith R, Toutain A, et al. Duplication Xq28 présentant un dysfonctionnement intestinal et vésical et un aspect facial distinctif. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(4):434–43.
18. Prescott TE, Rodningen OK, Bjørnstad A, Stray-Pedersen A. Deux frères avec une microduplication comprenant le gène MECP2: croissance rapide de la tête pendant la petite enfance et résolution de la sensibilité à l'infection. *Clin Dysmorphol.* 2009;18(2):78–82.
19. Lugtenberg D, Kleefstra T, Oudakker AR, Nillesen WM, Yntema HG, Tzschach A, et al. Variation structurelle en Xq28y: duplications MECP2 chez 17% des patients atteints de XLMR inexplicé et chez 27% des patients masculins atteints d'encéphalopathie sévère. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(4):444–53.
20. Echenne B, Roubertie A, Lugtenberg D, Kleefstra T, Hamel BC, Van Bokhoven H, et al. Aspects neurologiques de la duplication du gène MECP2 chez les patients de sexe masculin. *Neurol pédiatrique.* 2009;41(3):187–191.
21. Velinov M, Novelli A, Gu H, Fenko M, Dolzhanskaya N, Bernardini L, et al. Duplication Xq terminale de novo de 2,15 Mb impliquant MECP2 mais pas le gène L1CAM chez un patient de sexe masculin présentant un retard mental. *Clin Dysmorphol.* 2009;18(1):9–12.
22. Fernández RM, Núñez-Torres R, González-Meneses A, Antiñolo G, Borrego S. Nouvelle association d'encéphalopathie néonatale sévère et de la maladie de Hirschsprung chez un homme présentant une duplication au niveau de la région Xq28. *BMC Med Genet.* 2010;11(1):137.
23. Campos M Jr, Churchman SM, Santos-Rebouças CB, Ponchel F, Pimentel MM. Fréquence élevée de duplications MECP2 non récurrentes chez les hommes brésiliens présentant un retard mental. *J Mol Neurosci.* 2010;41(1):105–9.
24. Belligni EF, Palmer RW, Hennekam RCM. Duplication de MECP2 dans un patient souffrant d'hypoventilation centrale congénitale. *Suis J Med Genet A.* 2010;152A(6):1591–3.
25. Bartsch O, Gebauer K, Lechno S, van Esch H, Froyen G, Bonin M, et al. Quatre patients non apparentés atteints du syndrome de retard mental lié à l'X de Lubs et de différentes duplications Xq28. *Suis J Med Genet A.* 2010;152A(2):305–12.
26. Makrythanasis P, Moix I, Gimelli S, Fluss J, Aliferis K, Antonarakis SE, et al. Duplication de novo de MECP2 chez une fille présentant un retard mental et sans caractéristiques dysmorphiques évidentes. *Clin Genet.* 2010;78(2):175–80.
27. Auber B, Burfeind P, Thiels C, Alsat EA, Shoukier M, Liehr T, et al. Dans le une translocation déséquilibrée entraînant une duplication de Xq28 provoque un phénotype de type syndrome de Rett chez une patiente. *Clin Genet.* 2010;77(6):593–7.
28. Reardon W, Donoghue V, Murphy AM, King MD, Mayne PD, Horn N, et coll. Changements dégénératifs cérébelleux progressifs dans le syndrome de retard mental sévère causés par la duplication de MECP2 et des locus adjacents sur Xq28. *Eur J Pediatr.* 2010;169(8):941–9.
29. Jezela-Stanek A, Ciara E, Juszcak M, Pelc M, Materna-Kiryuk A, Krajewska-Walasek M. Cryptic X; translocation autosome chez un garçon—délimitation du phénotype. *Pediatr Neurol.* 2011;44(3):221–4.
30. Van Esch H. Syndrome de duplication MECP2. *Mol-Syndromol.* 2011;2(3–5):128–36.
31. Budisteanu M, Papuc SM, Tutulan-Cunita A, Budisteanu B, Arghir A. Nouvelle découverte clinique dans le syndrome de duplication MECP2. *Eur Pédopsychiatrie.* 2011;20(7):373–5.
32. Breman AM, Ramocki MB, Kang SH, Williams M, Freedenberg D, Patel A, et al. Duplications de MECP2 chez six patients présentant des réarrangements complexes des chromosomes sexuels. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(4):409–15.
33. Mayo S, Monfort S, Roselló M, Orellana C, Oltra S, Armstrong J, et al. Triplication interstitielle de novo de MECP2 chez une fille présentant un trouble neurodéveloppemental et une inactivation aléatoire du chromosome X. *Cytogenet Génome Res.* 2011;135(2):93–101.
34. Utine GE, Kiper PO, Alanay Y, Hailiöylü G, Aktay D, Boduroylü K, et al. Recherche de changements de nombre de copies dans la déficience intellectuelle non syndromique liée à l'X. *Mol-Syndromol.* 2012;2(2):64–71.
35. Grasshof U, Bonin M, Goehring I, Ekici A, Dufke A, Cremer K, et al. De duplication de novo de MECP2 chez deux femmes présentant une inactivation aléatoire de l'X et un retard mental modéré. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(5):507–12.
36. Tang SS, Fernandez D, Lazarou LP, Singh R, Fallon P. MECP2 triplication chez 3 frères - une cause rarement décrite de régression neurologique familiale chez les garçons. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(2):209–12.
37. de Palma L, Boniver C, Cassina M, Toldo I, Nosadini M, Clementi M, et al. Spasmes épileptiques induits par l'alimentation chez un garçon atteint du syndrome de duplication MECP2: aperçu de la pathogenèse des épilepsies génétiques. *Trouble épileptique.* 2012;14(4):414–7.
38. Honda S, Satomura S, Hayashi S, Imoto I, Nakagawa E, Goto Y, et al. Microduplications concomitantes de MECP2 et d'ATRX chez des patients de sexe masculin présentant un retard mental sévère. *J Hum Genet.* 2012;57(1):73–7.
39. Cukier HN, Lee JM, Ma D, Young JI, Mayo V, Butler BL, et al. Le rôle croissant des gènes MBD dans l'autisme: identification d'une duplication MECP2 et de nouvelles altérations dans MBD5, MBD6 et SETDB1. *Autisme Rés.* 2012;5(6):385–97.
40. Sanmann JN, Bishay DL, Starr LJ, Bell CA, Pickering DL, Stevens JM, et al. Caractérisation de six nouveaux patients présentant des duplications MECP2 dues à des réarrangements déséquilibrés du chromosome X. *Suis J Med Genet A.* 2012;158A(6):1285–91.
41. Hanchard NA, Carvalho CM, Bader P, Thome A, Omo-Griffith L, del Gaudio D, et al. Une duplication partielle de MECP2 chez un homme adulte légèrement atteint: un rôle putatif pour la région 3' non traduite dans le phénotype de duplication de MECP2. *BMC Med Genet.* 2012;13:71.
42. Xu X, Xu Q, Zhang Y, Zhang X, Cheng T, Wu B, et al. Un rapport de cas de Frères chinois avec une duplication héréditaire contenant MECP2: autisme et déficience intellectuelle, mais pas de convulsions ni d'infections respiratoires. *BMC Med Genet.* 2012;13:75.
43. Bijlsma EK, Collins A, Papa FT, Tejada MI, Wheeler P, Peeters EA, et coll. Duplications Xq28 incluant MECP2 chez cinq femmes: extension du phénotype à un retard mental sévère. *Eur J Med Genet.* 2012;55(6–7):404–13.
44. Vignoli A, Borgatti R, Peron A, Zucca C, Ballarati L, Bonaglia C, et al. Schéma électroclinique du syndrome de duplication MECP2: huit nouveaux cas rapportés et revue de la littérature. *Épilepsie.* 2012;53(7):1146–55.
45. Wax JR, Pinette MG, Smith R, Chard R, Cartin A. Épaississement de la peau prénatale et préfrontale au deuxième trimestre - association avec le syndrome de triPLICATION MECP2. *Échographie J Clin.* 2013;41(7):434–7.
46. Lund C, Brodtkorb E, Rosby O, Rødnings OK, Selmer KK. Variantes de nombre de copies chez les patients adultes présentant des caractéristiques du syndrome de Lennox-Gastaut. *Épilepsie Res.* 2013;105(1–2):110–7.
47. Neira VA, Romero-Espinoza P, Rojas-Martínez A, Ortiz-López R, Córdova Fletes C, Plaja A, et al. Disomie MECP2 de novo chez un homme mexicain portant un chromosome marqueur numéroté et aucune caractéristique typique du syndrome de Lubs. *Gène.* 2013;524(2):381–5.
48. Fukushi D, Yamada K, Nomura N, Naiki M, Kimura R, Yamada Y, et al. Caractérisation clinique et identification des points de rupture de duplication dans une famille japonaise atteinte du syndrome de duplication Xq28 incluant MECP2. *Am J Med Genet A.* 2013;164A(4):924–33.
49. Peters SU, Hundley RJ, Wilson AK, Warren Z, Vehorn A, Carvalho CM, et al. Le phénotype comportemental dans le syndrome de duplication MECP2: une comparaison avec l'autisme idiopathique. *Autisme Rés.* 2013;6(1):42–50.
50. Peters SU, Hundley RJ, Wilson AK, Carvalho CM, Lupski JR, Ramocki M. Bref rapport: synchronisation de la régression et caractéristiques associées dans le syndrome de duplication MECP2. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(10):2484–90.

51. Shimada S, Okamoto N, Hirasawa K, Yoshii K, Tani Y, Sugawara M, et al. Manifestations cliniques de la disomie fonctionnelle Xq28 impliquant MECP2 chez une femme et deux hommes. *Suis J Med Genet A*. 2013;161A(7):1779–85.
52. Shimada S, Okamoto N, Ito M, Arai Y, Momosaki K, Togawa M, et al. Syndrome de duplication MECP2 chez les deux sexes. *Dév*. 2013;35(5):411–9.
53. Scott Schoerer J, Lafn J, Haun J, Raca G, Friez MJ, Giampietro PF. Duplication MECP2 : cause possible de phénotype sévère chez les femmes. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(4):1029–34.
54. Fieremans N, Bauters M, Belet S, Verbeek J, Jansen AC, Seneca S, et al. Duplications de novo de MECP2 chez deux femmes présentant une déficience intellectuelle et une inactivation X complète asymétrique défavorable. *Hum Genet*. 2014;133(11):1359–67.
55. Novara F, Simonati A, Sicca F, Battini R, Fiori S, Contaldo A, et al. MECP2 phénotype de duplication chez les femmes symptomatiques: à propos de trois autres cas. *Mol Cytogenet*. 2014;7(1):10.
56. Fu F, Liu HL, Li R, Han J, Yang X, Min P, et al. Diagnostic prénatal de fœtus présentant des anomalies congénitales et une duplication de la région MECP2. *Gène*. 2014;546(2):222–5.
57. Nascimento FA, Faghfoury H, Krings T, Ali A, Fridhandler JD, Lozano A, et coll. Stimulation cérébrale profonde pour la gestion des crises dans le syndrome de duplication MECP2. *Saisie*. 2014;23(5):405–7.
58. Yamamoto T, Shimojima K, Shimada S, Yokochi K, Yoshitomi S, Yanagi hara K, et al. Impacts cliniques des gains de nombre de copies génomiques à Xq28. *Hum Génome Var*. 2014;17:14001.
59. Lin DS, Chuang TP, Chiang MF, Ho CS, Hsiao CD, Huang YW, et al. La duplication de novo de MECP2 dérivée de la lignée germinale maternelle entraîne une dysmorphie et un retard de développement. *Gène*. 2014;533(1):78–85.
60. Caumes R, Boespflug-Tanguy O, Villeneuve N, Lambert L, Delanoë C, Leheup B, et al. Les spasmes épileptiques d'apparition tardive sont fréquents dans la MECP2 duplication génique : caractéristiques électrocliniques et suivi à long terme de 8 patients épileptiques. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(4):475–81.
61. Magini P, Poscente M, Ferrari S, Vargiolu M, Bacchelli E, Graziano C, et al. Caractérisation cytogénétique et moléculaire d'un chromosome X recombinant dans une famille à phénotype neurologique sévère et dégénérescence maculaire. *Mol Cytogenet*. 2015;8:58.
62. Bauer M, Kolsch U, Kruger R, Unterwalder N, Hameister K, Kaiser FM, et al. Phénotype infectieux et immunologique du syndrome de duplication MECP2. *J Clin Immunol*. 2015;35(2):168–81.
63. Zhang Q, Zhao Y, Yang Y, Bao X. Syndrome de duplication MECP2 dans une famille chinoise. *BMC Med Genet*. 2015;16:112.
64. Chow C, Lai AHM, Brett MS, Ling S, Ha JS, Lim ECP, et al. Délimitation cytogénétique et caractérisation clinique de trois cas de syndrome de duplication MECP2. *J Clin Med Genom*. 2015;3(1):125.
65. El Chehadeh S, Favre L, Mosca-Boidron AL, Malan V, Amiel J, Nizon M, et al. Grande série nationale de patients avec duplication Xq28 impliquant MECP2 : délimitation des anomalies IRM cérébrales chez 30 patients atteints. *Am J Med Genet A*. 2015;170A(11):116–29.
66. Trobaugh-Lotrario A, Martin J, López-Terrada D. Hépatoblastome chez un homme atteint du syndrome de duplication MECP2. *Am J Med Genet A*. 2016;170(3):790–1.
67. Ha K, Shen Y, Graves T, Kim CH, Kim HG. La présence de deux rares syndromes génomiques, délétion 1q21 et duplication Xq28, ségrégation indépendante dans une famille avec déficience intellectuelle. *Mol Cytogenet*. 2016;9:74.
68. Tsuji-Hosokawa A, Matsuda N, Kurosawa K, Kashimada K, Morio T. A cas de syndrome de duplication MECP2 avec puberté précoce gonadotropine-dépendante. *Horm Res Paediatr*. 2017;87(4):271–6.
69. Yi Z, Pan H, Li L, Wu H, Wang S, Ma Y, et al. Chromosome Xq28 duplication englobant MECP2 : analyse clinique et moléculaire de 16 nouveaux patients de 10 familles en Chine. *Eur J Med Genet*. 2016;59(6–7):347–53.
70. San Antonio-Arce V, Fenollar-Cortes M, Oancea Ionescu R, DeSantos Moreno T, Gallego-Merlo J, Illana Camara FJ, et al. Duplications MECP2 chez les femmes symptomatiques: rapport sur 3 patientes présentant le large spectre phénotypique. *Enfant Neurol ouvert*. 2016;3:2329048x16630673.
71. Signorini C, De Felice C, Leoncini S, Moller RS, Zollo G, Buoni S, et al. Syndrome de duplication MECP2 : preuve d'un stress oxydatif accru. Une comparaison avec le syndrome de Rett. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0150101.
72. Hamberger E, syndrome de duplication Buu M. Mecp2y: une cause rare de dysfonctionnement immunitaire et d'infections récurrentes des voies respiratoires inférieures. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):yA6165.
73. Yon DK, Park JE, Kim SJ, Shim SH, Chae KY. Une fratrie avec duplication de Xq28 héritée de la mère; caractérisation génomique et résultats cliniques. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):30.
74. El Chehadeh S, Touraine R, Prieur F, Reardon W, Biennu T, Chantot Bastarud S, et al. Duplication Xq28 incluant MECP2 chez six femmes non déclarées atteintes : que pouvons-nous apprendre pour le diagnostic et le conseil génétique ? *Clin Genet*. 2017;91(4):576–88.
75. Li X, Xie H, Chen Q, Yu X, Yi Z, Li E, et al. Caractérisation génétique clinique et moléculaire du syndrome de duplication familiale MECP2 dans une famille chinoise. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):131.
76. Lim Z, Downs J, Wong K, Ellaway C, Leonard H. Développer le tableau clinique du syndrome de duplication MECP2. *Clin Genet*. 2017;91(4):557–63.
77. Miguet M, Favre L, Amiel J, Nizon M, Touraine R, Prieur F, et al. Délimitation plus poussée du phénotype du syndrome de duplication MECP2 chez 59 patients français de sexe masculin, avec un accent particulier sur les caractéristiques morphologiques et neurologiques. *J Med Genet*. 2018;55(6):359–71.
78. Peters SU, Fu C, Suter B, Marsh E, Benke TA, Skinner SA, et al. Caractérisation de l'effet phénotypique de la taille de duplication Xq28 dans le syndrome de duplication MECP2. *Clin Genet*. 2019;95(5):575–81.
79. Maraf D, Suter B, Schultz R, Glaze D, Pavlik VN, Goldman AM. Spectre et évolution temporelle de l'épilepsie et déclin cognitif associé dans le syndrome de duplication MECP2. *Neurologie*. 2019;92(2):e108–14.
80. Kanai S, Okanishi T, Fujimoto A, Itamura S, Baba S, Nishimura M, et al. Callosotomie du corps réussie pour épilepsie réfractaire post-encéphalopathique chez un patient atteint du syndrome de duplication MECP2. *Dév*. 2019;41(3):296–300.
81. van Baelen A, Verhulst L, Kenis S, Meuwissen M, Boudewyns A, van Hoorenbeek K, et al. Troubles respiratoires du sommeil et hypoventilation nocturne chez les enfants atteints du syndrome de duplication MECP2: une série de cas et revue de la littérature. *Am J Med Genet A*. 2020;182(10):2437–41.
82. Choi YJ, Wong TM, Ng KKD. Prise en charge anesthésique d'un patient atteint du syndrome de duplication MECP2 : à propos d'un cas. *Pratique AA*. 2020;14(6):e01202.
83. Pascual-Alonso A, Blasco L, Vidal S, Gean E, Rubio P, O'Callaghan M, et al. Caractérisation moléculaire des patients espagnols atteints du syndrome de duplication MECP2. *Clin Genet*. 2020;97(4):610–20.
84. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, et al. Diagnostic précoce du syndrome de duplication MECP2: aperçu d'une enquête nationale au Japon. *J Neurol Sci*. 2021;422:117321.
85. Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, et al. L'incidence de l'hypoplasie du corps calleux chez les patients atteints de dup (X) (q28) impliquant MECP2 est associée à la localisation des points de rupture distaux. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(6):1292–303.
86. Tekendo-Ngongang C, Dahoun S, Nguetack S, Moix I, Gimelli S, Zambo H, et al. Syndrome de duplication MECP2 chez un patient camerounais. *Am J Med Genet A*. 2020;182(4):619–22.
87. Al Ali A, Singh R, Filler G, Ramsi M. Syndrome du compartiment abdominal secondaire à la constipation chronique dans le syndrome de duplication MECP2. *BMJ Case Rep*. 2021;14(6):e242104.
88. Kishi N, Macklis JD. MECP2 est progressivement exprimé dans les neurones post-migrotoires et est impliqué dans la maturation neuronale plutôt que dans le destin cellulaire les décisions. *Mol Cell Neurosci*. 2004;27(3):306–21.
89. Balmer D, Goldstine J, Rao YM, LaSalle JM. Méthyl-CpG élevé L'expression de la protéine de liaison 2 est acquise au cours du développement postnatal du cerveau humain et est corrélée à une polyadénylation alternative. *J Mol Med (Berl)*. 2003;81(1):61–8.
90. Lewis JD, Meehan RR, Henzel WJ, Maurer-Fogy I, Jeppesen P, Klein F, et coll. Purification, séquence et localisation cellulaire d'une nouvelle protéine chromosomique qui se lie à l'ADN méthylé. *Cellule*. 1992;69(6):905–14.
91. Kriaucionis S, Bird A. La forme majeure de MeCP2 a un roman N-terminal généré par épissage alternatif. *Nucleic Acids Res*. 2004;32(5):1818–23.
92. Martínez de Paz A, Khajavi L, Martin H, Claveria-Gimeno R, Tom Dieck S, Cheema MS, et al. L'isoforme MeCP2-E1 est une protéine faiblement liée à l'ADN exprimée dynamiquement avec des interactions protéines et ADN différentes par rapport à MeCP2-E2. *Chromatine épigénétique*. 2019;12(1):63.

93. Nan X, Meehan RR, Bird A. Dissection du domaine de liaison méthyl-CpG de la protéine chromosomique MeCP2. *Nucleic Acids Res.* 1993;21(21):4886–92.
94. Nan X, Ng HH, Johnson CA, Laherty CD, Turner BM, Eisenman RN, et al. La répression transcriptionnelle par la protéine de liaison méthyl-CpG MeCP2 implique un complexe d'histone désacétylase. *Nature.* 1998;393:386.
95. Nan X, Tate P, Li E, Bird A. La méthylation de l'ADN spécifie la localisation chromosomique de MeCP2. *Mol Cellule Biol.* 1996;16(1):414–21.
96. Moore LD, Le T, Fan G. Méthylation de l'ADN et sa fonction de base. *Neuropsychopharmacologie.* 2013;38(1):23–38.
97. Iguchi-Arigo SM, Schafner W. CpG La méthylation de la séquence amplificateur/promoteur sensible à l'AMPc TGACGTCA abolit la liaison au facteur spécifique ainsi que l'activation de la transcription. *Gènes Dév.* 1989;3(5):612–9.
98. Li CH, Cofey EL, Dall'Agnese A, Hannett NM, Tang X, Henninger JE, et al. MeCP2 relie les condensats d'hétérochromatine et les maladies mentales neurodéveloppementales. *Nature.* 2020;586(7829):440–4.
99. Chahrouh M, Jung SY, Shaw C, Zhou X, Wong STC, Qin J, et al. MeCP2, un contributeur clé aux maladies neurologiques, active et réprime la transcription. *Sciences (New York, NY).* 2008;320(5880):1224–9.
100. Nikitina T, Shi X, Ghosh RP, Horowitz-Scherer RA, Hansen JC, Bécasse CL. Plusieurs modes d'interaction entre la protéine de liaison à l'ADN méthylée MeCP2 et la chromatine. *Mol Cellule Biol.* 2007;27(3):864–77.
101. Young JI, Hong EP, Castle JC, Crespo-Barreto J, Bowman AB, Rose MF, et al. Régulation de l'épissage de l'ARN par la protéine de liaison méthyl-CpG répresseur transcriptionnel dépendant de la méthylation 2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(49):17551–8.
102. Long SW, Ooi JY, Yau PM, Jones PL. Un complexe MeCP2 dérivé du cerveau soutient un rôle pour MeCP2 dans le traitement de l'ARN. *Biosci Rep.* 2011;31(5):333–43.
103. Rett A. Sur un syndrome d'atrophie cérébrale inhabituel dans l'hyperammonémie de l'enfance. *Wien Med Wochenschr.* 1966;116(37):723–6.
104. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. Un syndrome progressif de autisme, démence, ataxie et perte de l'usage délibéré des mains chez les filles: syndrome de Rett; à propos de 35 cas. *Anne Neurol.* 1983;14(4):471–9.
105. Fehr S, Bebbington A, Nassar N, Downs J, Ronen GM, De Klerk N, et al. Tendances dans le diagnostic du syndrome de Rett en Australie. *Pediatr Res.* 2011;70(3):313–9.
106. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Le syndrome de Rett est causé par des mutations de MECP2 lié à l'X, codant pour la protéine 2 de liaison au méthyle CpG. *Nat Genet.* 1999;23(2):185–8.
107. Leonard H, Cobb S, Downs J. Progrès cliniques et biologiques sur 50 ans dans le syndrome de Rett. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(1):37–51.
108. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi Buisson N, et al. Syndrome de Rett: critères diagnostiques révisés et nomen clature. *Anne Neurol.* 2010;68(6):944–50.
109. Pohoditch AE, Zoghbi HY. Syndrome de Rett : perturbation du contrôle épigénétique des fonctions neurologiques postnatales. *Hum Mol Genet.* 2015; 24 (R1) : R10–6.
110. Clarke AJ, Abdala-Sheikh AP. Une perspective sur le "remède" pour le syndrome de Rett. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):44.
111. Kolb-Kokocinski A, Mehrle A, Bechtel S, Simpson JC, Kioschis P, Wiese S, et al. La caractérisation fonctionnelle systématique des gènes Xq28 donne la priorité aux gènes candidats de la maladie. *BMC Génom.* 2006;7(1):29.
112. Ramocki MB, Tavyev YJ, Peters SU. Le syndrome de duplication MECP2. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(5):1079–88.
113. Cutri-French C, Armstrong D, Saby J, Gorman C, Lane J, Fu C, et al. Comparaison des principales caractéristiques de quatre encéphalopathies développementales dans la Rett Natural History Study. *Anne Neurol.* 2020;88(2):396–406.
114. Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM, Winters RW. Échec du contrôle automatique de la ventilation (malédiction d'Ondine). A propos d'un enfant né avec ce syndrome et revue de la littérature. *Médecine (Baltimore).* 1970;49(6):487–504.
115. Ko JM. Syndromes génétiques associés aux cardiopathies congénitales. *Korean Circ J.* 2015;45(5):357–61.
116. Gaude GS. Les manifestations pulmonaires du reflux gastro-oesophagien. *Anne Thorac Med.* 2009;4(3):115–23.
117. Butler Tjaden NE, Trainor PA. L'étiologie développementale et la pathogénèse de la maladie de Hirschsprung. *Trad Res.* 2013;162(1):1–15.
118. Downs J, Géranton SM, Bebbington A, Jacoby P, Bahi-Buisson N, Ravine D, et al. Lier MECP2 et sensibilité à la douleur : l'exemple du syndrome de Rett. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(5):1197–205.
119. Akinci A, Oner O, Bozkurt OH, Guven A, Degerliyurt A, Munir K. Erreurs de réfraction et résultats oculaires chez les enfants ayant une déficience intellectuelle : une étude contrôlée. *J AAPOS.* 2008;12(5):477–81.
120. Castagno VD, Fassa AG, Carret MLV, Vilela MAP, Meucci RD. Hypermétropie: une méta-analyse de la prévalence et un examen des facteurs associés chez les enfants d'âge scolaire. *BMC Ophtalmol.* 2014;14:163.
121. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Langage des enfants malentendants identifiés précocement et tardivement. *Pédiatrie.* 1998;102(5):1161–71.
122. Sun Y, Yang Y, Luo Y, Chen M, Wang L, Huang Y, et al. Absence de transcription du gène MECP2 sur les allèles dupliqués de deux femelles asymptomatiques apparentées avec des duplications Xq28 et un biais d'inactivation du chromosome X opposé. *Hum Mutat.* 2021;42:1429–42.
123. Peters SU, Fu C, Neul JL, Granger DA. Profils de cortisol et sévérité clinique du syndrome de duplication MECP2. *Trouble de J Neurodev.* 2020;12(1):19.
124. Gottipati S, Rao NL, Fung-Leung WP. IRAK1 : un médiateur de signalisation critique de l'immunité innée. *Signal cellulaire.* 2008;20(2):269–76.
125. Bauer M, Krüger R, Kölsch U, Unterwalder N, Meisel C, Wahn V, et al. La prophylaxie antibiotique, la substitution d'immunoglobuline et les mesures de soutien préviennent les infections dans le syndrome de duplication MECP2. *J Pediatr Infect Dis.* 2018;37(5):466–8.
126. Yang T, Ramocki MB, Neul JL, Lu W, Roberts L, Knight J, et al. Surex la pression de la protéine de liaison méthyl-CpG 2 altère les réponses T(H)1. *Sci Transl Med.* 2012;4(163):163ra58.
127. Sawalha AH. Surexpression de la protéine 2 de liaison au méthyl-CpG et auto-immunité: preuves du syndrome de duplication MECP2, du lupus, des souris transgéniques MECP2 et déficientes en Mecp2. *Lupus.* 2013;22(9):870–2.
128. Gargiulo A, Auricchio R, Barone MV, Cotugno G, Reardon W, Milla PJ, et al. La filamine A est mutée dans la pseudo-obstruction intestinale idiopathique chronique liée à l'X avec atteinte du système nerveux central. *Suis J Hum Genet.* 2007;80(4):751–8.
129. Hehr U, Hehr A, Uyanik G, Phelan E, Winkler J, Reardon W. A flamin A mutation d'épissage entraînant un syndrome de dysmorphie faciale, une hétérotopie nodulaire périvertriculaire et une constipation sévère rappelant le syndrome cérébro-fronto-facial. *J Med Genet.* 2006;43(6):541–4.
130. Sinibaldi L, Parisi V, Lanciotti S, Fontana P, Kuechler A, Bajut G, et al. Délimitation du syndrome de duplication midXq28 distal à MECP2 et proximal aux gènes RAB39B. *Clin Genet.* 2019;96(3):246–53.
131. Kong NS, Lee H, Lee YM. Duplication FLNA chez un nourrisson de sexe féminin hétérotopie nodulaire périvertriculaire. *Ann Child Neurol.* 2021;29(2):91–2.
132. Okamoto N, Wada Y, Goto M. Hydrocéphalie et maladie de Hirschsprung chez un patient porteur d'une mutation de L1CAM. *J Med Genet.* 1997;34(8):670–1.
133. Okamoto N, Del Maestro R, Valero R, Monros E, Poo P, Kanemura Y, et al. Hydrocéphalie et maladie de Hirschsprung avec mutation de L1CAM. *J Hum Genet.* 2004;49(6):334–7.
134. Vandewalle J, Van Esch H, Govaerts K, Verbeeck J, Zweier C, Madrigal I, et al. Gravité dose-dépendante du phénotype chez les patients présentant un retard mental en raison d'un gain récurrent du nombre de copies à Xq28 médié par une recombinaison inhabituelle. *Suis J Hum Genet.* 2009;85(6):809–22.
135. El-Hattab AW, Fang P, Jin W, Hughes JR, Gibson JB, Patel GS, et al. Réarrangements Xq28 médiés par Int22h-1/int22h-2y: déficience intellectuelle associée à des duplications et létalité masculine in utero avec délétions. *J Med Genet.* 2011;48(12):840.
136. Andersen EF, Baldwin EE, Ellingwood S, Smith R, Lamb AN. Duplication Xq28 chevauchant la région int22h-1/int22h-2 et incluant RAB39B et CLIC2 dans une famille présentant une déficience intellectuelle et développementale. *Am J Med Genet A.* 2014;164(7):1795–801.
137. Giannandrea M, Bianchi V, Mignogna ML, Sirri A, Carrabino S, D'Elia E, et al. Des mutations dans le petit gène RAB39B de la GTPase sont responsables d'un retard mental lié à l'X associé à l'autisme, à l'épilepsie et à la macrocéphalie. *Suis J Hum Genet.* 2010;86(2):185–95.
138. Kuwano Y, Kamio Y, Kawai T, Katsuura S, Inada N, Takaki A, et al. Expression génique associée à l'autisme dans les leucocytes périphériques couramment observée entre les sujets autistes et les femmes en bonne santé ayant des enfants autistes. *PLoS ONE.* 2011;6(9):e24723.

139. Nagarajan RP, Hogart AR, Gwyne Y, Martin MR, LaSalle JM. L'expression réduite de MeCP2 est fréquente dans le cortex frontal de l'autisme et concerne la méthylation aberrante du promoteur MECP2. *Épigénétique*. 2006;1(4):e1–11.
140. Hosmer DW Jr, Lemeshow S, May S. *Analyse de survie appliquée : modélisation par régression des données de temps avant événement*. 2e éd. Wiley; 2008. <https://doi.org/10.1002/9780470258019>.
141. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. L'échelle de perturbation du sommeil pour les enfants (SDSC). Construction et validation d'un instrument d'évaluation des troubles du sommeil de l'enfance et de l'adolescence. *J Sommeil Rés*. 1996;5(4):251–61.
142. Downs J, Jacoby P, Leonard H, Epstein A, Murphy N, Davis E, et al. Propriétés psychométriques de la mesure Quality of Life Inventory-Disability (QI Disability). *Qual Life Res*. 2019;28(3):783–94.
143. Neul JL, Lane JB, Lee HS, Geerts S, Barrish JO, Annese F, et al. Développer - retard mental dans le syndrome de Rett: données de l'étude d'histoire naturelle. *Trouble de J Neurodev*. 2014;6(1):20.
144. Leonard H, Bower C, English D. La prévalence et l'incidence du syndrome de Rett en Australie. *Eur pédopsychiatrie de l'adolescence*. 1997;6(Suppl 1):8–10.
145. Louise S, Fyle S, Bebbington A, Bahi-Buisson N, Anderson A, Pineda M, et al. InterRett, un modèle de collecte de données internationales sur une maladie génétique rare. *Désordre du spectre de l'autisme Res*. 2009;3(3):639–59.
146. Fehr S, Wilson M, Downs J, Williams S, Murgia A, Sartori S, et al. Le trouble CDKL5 est une entité clinique indépendante associée à une encéphalopathie d'apparition précoce. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(3):266–73.
147. Lim F, Downs J, Li J, Bao XH, Leonard H. Obstacles au diagnostic d'un trouble neurologique rare dans les expériences vécues en Chine des familles du syndrome de Rett. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(1):1–9.

Note de l'éditeur

Springer Nature reste neutre en ce qui concerne les revendications juridictionnelles en matière de pub - cartes et affiliations institutionnelles.

Prêt votre recherche ? à Choisir BMC et bénéficiez de :

- soumission en ligne rapide et pratique
- examen approfondi par des pairs par des chercheurs expérimentés dans votre domaine
- publication rapide sur acceptation
- prise en charge des données de recherche, y compris les types de données volumineux et complexes
- Gold Open Access qui favorise une collaboration plus large et des citations accrues
- visibilité maximale pour vos recherches; plus de 100 millions de visites de sites Web par an

Chez BMC, la recherche est toujours en cours.

En savoir plus biomedcentral.com/submissions

