

**Syndrome de Rett**Référence : **ANPGM_048_2**Page : 1/9
Numéro de version : **2.0**

Date de Création : Mai 2009

Date de validation en assemblée plénière: 15/06/2009

Date de la remise à jour : **mars 2012 (version 2)**

Motif :

Validation : **20/03/2013**

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	<i>D Nadia BAHI-BUISSON Dr Thierry BIENVENU Dr Christophe PHILIPPE</i>	<i>Hôpital Necker Enfants Malades CHU Hôpital Cochin CHU Nancy</i>	Mai 2009
Vérificateur(s)	<i>Validation par l'ensemble des laboratoires du réseau impliqués dans le diagnostic moléculaire du syndrome de Rett Sous-groupe « Retard Mental »</i>		Mai 2009
Approbateur(s)	<u>Bureau ANPGM :</u> Michel GOOSSENS Marc DELPECH Michel VIDAUD	 Hôpital Henri Mondor-APHP Hôpital Cochin-APHP Hôpital Cochin-APHP	 20/03/2013

Syndrome de Rett

Référence : ANPGM_048_2

Page : 2/9
Numéro de version : 2.0**SOMMAIRE**

II. Prérequis cliniques pour l'analyse génétique.....	4
A. Proposant.....	4
B. Apparenté(e) non atteint	6
C. Diagnostic prénatal.....	7
III. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique.....	8
A. Analyses génétiques.....	8
B. Proposant – Apparenté(e)s – Diagnostic Prénatal.....	8

Syndrome de Rett

Référence : ANPGM_048_2

Page : 3/9
Numéro de version : 2.0

I. Rappels sur la pathologie

Le syndrome de Rett se caractérise par un trouble grave et global du développement du système nerveux central, et atteint quasi-exclusivement les filles. Le syndrome de Rett existe dans les différentes parties du monde. La prévalence en Europe serait d'environ 1/15 000 filles. On définit différentes formes de syndrome de Rett, la forme typique (ou classique) et les 4 formes atypiques (ou variantes), le « congénital variant », avec épilepsie précoce, avec préservation du langage, une forme fruste, et une forme « Angelman like. Le syndrome de Rett typique est reconnaissable par des traits phénotypiques et une évolution particulière en 4 périodes. Après un développement quasi normal lors de la 1^{ère} année, on note une régression rapide survenant entre 1-3 ans qui se traduit par un retrait social associée à une perte du babillage et de l'utilisation volontaire des mains. Parallèlement, s'installe une décélération de la croissance du périmètre crânien puis une microcéphalie vraie. A la phase d'état, le tableau clinique est dominé par un polyhandicap avec une apraxie de la marche (ou une absence de marche), un contact visuel et une communication par le regard d'une excellente qualité, des stéréotypies manuelles, une absence de langage. D'autres signes sont fréquemment associés, tels que des troubles ventilatoires, une épilepsie, des troubles du sommeil, une scoliose précoce, des troubles alimentaires, et une ostéoporose. Dans la grande majorité de ces formes typiques, on retrouve une mutation du gène MECP2 (methyl-CpG-binding protein 2) situé sur le bras long du chromosome X, dans la région Xq28, avec plusieurs centaines de mutations différentes et 8 mutations récurrentes. Les bases génétiques des formes atypiques sont moins connues. A l'heure actuelle, on connaît des mutations dans 3 gènes, *CDKL5* (Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 ; Xp22) pour les formes avec épilepsie précoce, *FOXP1* (Forkhead box G1 ; 14q12) pour les formes congénitales et une interruption du gène Nétrine G1. Le gène *MEF2C* (Myocytes Enhancer-binding factor 2) est responsable, quand il est muté, d'un retard mental sévère avec épilepsie fréquemment associé à des stéréotypies manuelles. *MEF2C* a donc été évalué comme candidat potentiel pour le syndrome de Rett dans ses formes classique et variantes. Aucune altération n'a été mise en évidence dans une large cohorte de patient(e)s, permettant très probablement d'exclure ce gène de l'étiologie moléculaire du syndrome de Rett. Alors que le syndrome de Rett est une encéphalopathie de la fille, théoriquement létal chez le garçon, des mutations des gènes MECP2 et CDKL5 ont été rapportées dans le cadre d'encéphalopathies encore plus sévères chez le garçon. Le diagnostic moléculaire de cette pathologie génétiquement hétérogène est ensuite confirmé par la présence d'une mutation délétère dans l'un des trois gènes (MECP2, CDKL5 et FOXP1). Les mutations se produisant dans la grande majorité des cas de novo, le risque de récurrence empirique estimé est faible bien que quelques cas de mosaïcisme germinale aient été rapportés. Le diagnostic prénatal peut être envisagé sur prélèvement de liquide amniotique. Il n'y a pas de traitement à visée étiologique. Il est néanmoins important de proposer un traitement symptomatique (anti-épileptiques, prise en charge spécifique de la scoliose, apports nutritifs - en particulier calciques - suffisants, etc.) quand il est nécessaire, ainsi qu'une prise en charge éducative adaptée. Des micro-duplications de la région Xq28 englobant le locus MECP2 ont été décrites chez des garçons avec retard mental sévère, atteinte neurologique d'évolution progressive et infections récurrentes. Il existe un risque très important de récurrence car cette duplication est dans l'immense majorité des cas héritée de la mère. Dans la grande majorité des cas les femmes vectrices d'une duplication de MECP2 ne sont pas atteintes du fait d'une inactivation totalement biaisée de l'X porteur de la duplication, un diagnostic prénatal peut être envisagé après prélèvement de villosité choriales.

Modifié d'après Source : Orphanet, Auteur : Pr J. Mancini (juillet 2007)

Syndrome de Rett

Référence : ANPGM_048_2

Page : 4/9
Numéro de version : 2.0

II. Prérequis cliniques pour l'analyse génétique

Pour toute demande d'analyse des gènes *MECP2/CDKL5/FOXP1*, il est nécessaire de fournir au laboratoire de diagnostic moléculaire une fiche de renseignements cliniques spécifique pour le syndrome de Rett. Cette fiche est disponible sur demande au laboratoire.

A. Proposant

Le syndrome de Rett est une encéphalopathie touchant principalement la fille caractérisée par un profil évolutif avec quatre phases caractéristiques après une période de développement apparemment normal de 6 à 18 mois :

- stagnation d'apparition précoce entre 6 et 36 mois
- régression rapide entre 1 et 4 ans
- stabilisation apparente entre 2 et 10 ans
- évolution tardive après 10-15 ans

Il existe une forme typique et cinq formes variantes :

- forme congénitale,
- forme fruste (avec souvent une régression plus tardive),
- avec préservation du langage,
- Angelman-like,
- épilepsie sévère précoce de caractère inaugural (variant type Hanefeld).

Les critères actuels pour le diagnostic clinique sont disponibles dans une revue récente de la littérature (Williamson and Christodoulou, Eur J Hum Genet 2006 14 :896-903). Trois gènes ont été impliqués dans l'étiologie moléculaire des formes typiques et variantes du RTT.

Alors que le syndrome de Rett est une encéphalopathie de la fille, théoriquement létale chez le garçon, des mutations des gènes *MECP2* et *CDKL5* ont été rapportées dans le cadre d'encéphalopathies encore plus sévères chez le garçon. Des micro-duplications de la région Xq28 englobant le locus *MECP2* ont été décrites chez des garçons avec retard mental sévère, atteinte neurologique d'évolution progressive et infections récurrentes. Il existe un risque très important de récurrence car cette duplication est dans l'immense majorité des cas héritée de la mère. Les femmes vectrices d'une duplication de *MECP2* ne sont pas atteintes du fait d'une inactivation totalement biaisée de l'X porteur de la duplication, un diagnostic prénatal peut être envisagé après prélèvement de villosité choriales.

Le choix du(des) gène(s) à analyser est orienté en fonction de la présentation clinique pour une fille (Fig. 1) et pour un garçon (Fig. 2). Il est raisonnable d'analyser le gène *MECP2* en première intention pour les formes typiques ou variantes à l'exception des patientes présentant une épilepsie sévère précoce de caractère inaugural (variant type Hanefeld) pour lesquelles il est préférable de débiter par une analyse du gène *CDKL5*. Le gène *FOXP1* est à analyser en première intention devant une forme congénitale de RTT. Les patient(e)s positifs pour une mutation délétère de *FOXP1* présentent toujours une microcéphalie sévère (-3 DS à -5 DS).

Syndrome de Rett

Référence : ANPGM_048_2

Page : 5/9
Numéro de version : 2.0

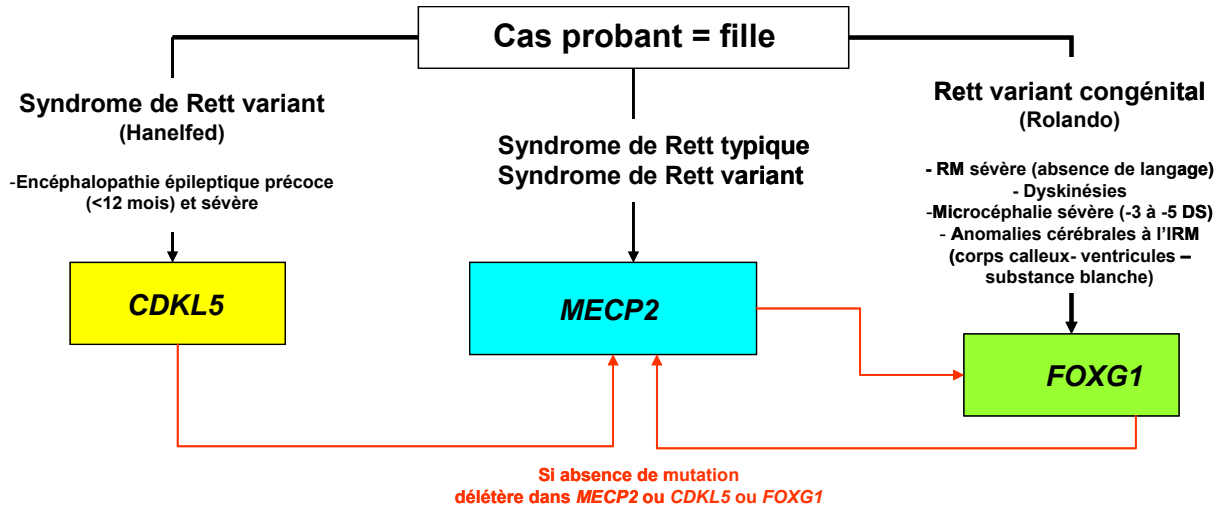


Figure 1 : Diagnostic moléculaire du syndrome de Rett : arbre décisionnel pour la prescription des analyses génétiques si le cas probant est une fille

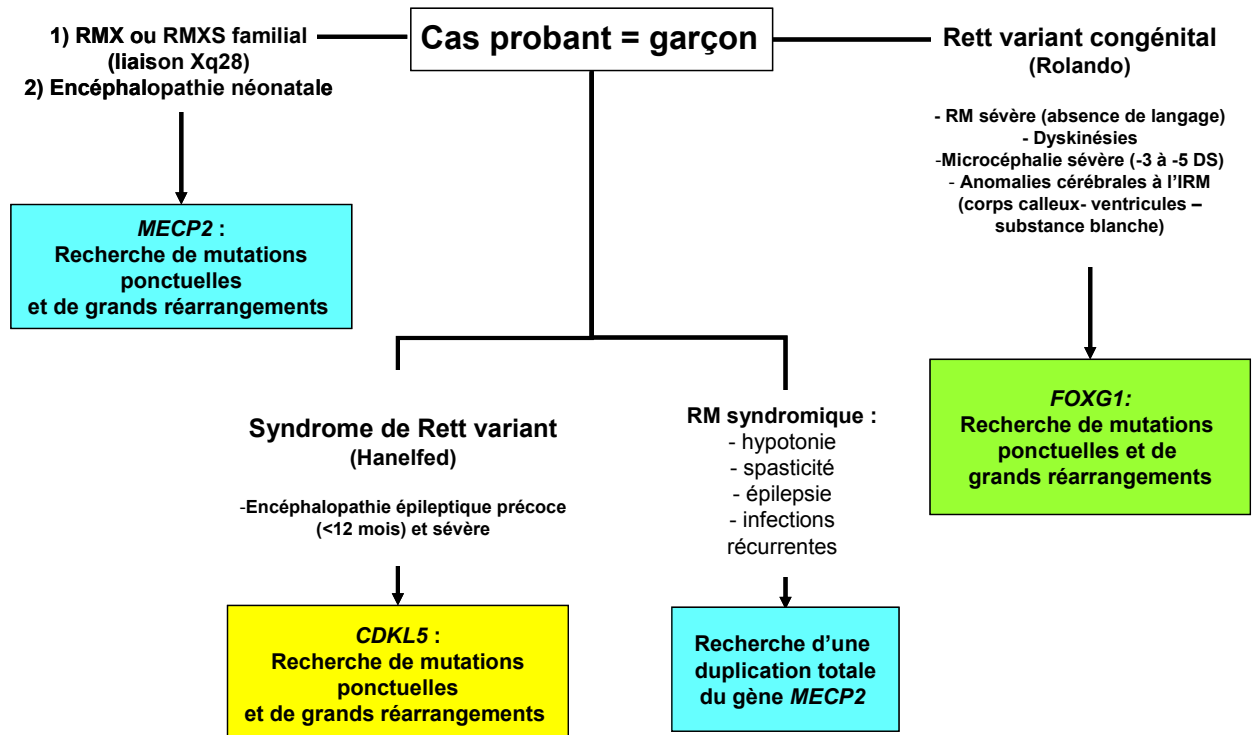


Figure 2 : Diagnostic moléculaire du syndrome de Rett : arbre décisionnel pour la prescription des analyses génétiques si le cas probant est un garçon

Syndrome de Rett

Référence : ANPGM_048_2

Page : 6/9
Numéro de version : 2.0

B. Apparenté(e) non atteint

- Lorsque qu'une mutation délétère est identifiée chez le cas probant dans *MECP2* ou *CDKL5*, il est nécessaire de rechercher la mutation délétère chez la mère afin de déterminer le caractère de novo ou héritée de la variation de séquence pathogène. Pour les anomalies touchant le gène *FOXP1* autosomique, il est nécessaire d'analyser les deux parents. Pour toutes mutations délétères identifiées chez un cas probant, il est conseillé de confirmer la présence de cette altération sur un second prélèvement sanguin indépendant.

Si la mutation de *MECP2* ou *CDKL5* est héritée (extrêmement rare, sauf dans les cas de duplications du gène *MECP2*), il est nécessaire d'étudier les profils d'inactivation du chromosome X chez la mère (inactivation du chromosome X porteur de l'allèle muté chez la mère asymptomatique probable) et chez sa fille ainsi que de proposer la recherche de la mutation familiale chez les apparentées à risque d'être vectrices.

Si la mutation est apparue *de novo* chez le cas probant, il est justifié de rechercher cette mutation délétère chez les sœurs asymptomatiques en cas de projet parental. En effet, il est nécessaire d'écartier un éventuel mosaïcisme germlinal chez l'un des parents associé à une inactivation biaisé de l'X muté chez une sœur du cas probant asymptomatique

- Le criblage n'a pas mis en évidence de mutation délétère mais il existe une variation de séquence de signification inconnue (faux-sens ou neutre) dans l'un des trois gènes:

- Etude des parents pour déterminer le caractère *de novo* / transmis du variant.

- Si une mutation de signification inconnue dans *MECP2/CDKL5* est transmise par la mère, il est nécessaire de réaliser une étude du profil d'inactivation du chromosome X chez le cas index et chez sa mère. Un profil d'inactivation fortement biaisé avec inactivation du chromosome X porteur de l'allèle muté chez la mère asymptomatique sera un argument supplémentaire en faveur du caractère délétère de la variation de séquence.

- Si la variation de séquence de signification inconnue est apparue *de novo* : utilisation des logiciels de prédiction de sites d'épissage, d'ESE pour évaluer un effet potentiel sur l'épissage. Une validation *in vivo* par étude sur ARN (sang sur tubes PAXgene, lignée lymphoblastoïde) doit être réalisée pour confirmer un épissage alternatif pathologique en relation avec la variation de séquence.

Syndrome de Rett

Référence : ANPGM_048_2

Page : 7/9
Numéro de version : 2.0

C. Diagnostic prénatal

Si une mutation délétère dans *MECP2/CDKL5/FOXP1*, même *de novo*, a été identifiée chez une enfant RTT, il semble important de proposer un diagnostic prénatal sur ponction de liquide amniotique pour toutes futures grossesses :

- *chez la maman d'une fille atteinte du syndrome de Rett* en raison du risque de mosaïque germinale (quelques cas exceptionnels ont été décrits dans la littérature),
- *chez la nouvelle conjointe d'un père ayant déjà une fille atteinte du syndrome de Rett* toujours en raison du risque de mosaïque germinale dans les gonades masculines (un cas décrit dans la littérature).

Pour une mutation héritée de la mère (forme familiale pour une duplication de *MECP2* ou de façon exceptionnelle pour une mutation ponctuelle de *MECP2* ou *CDKL5*) il est justifié de proposer un diagnostic prénatal sur prélèvement de villosités chorales. Pour une mutation *de novo*, un diagnostic prénatal plus tardif sur prélèvement de liquide amniotique est plus indiqué (risque de mosaïque germinale).

Si un DPN est demandé alors que la confirmation de la mutation chez le cas probant 'a pas été confirmée sur un second prélèvement, il est conseillé afin de vérifier la géno-compatibilité entre l'ADN du cas probant et l'ADN des deux parents.

Syndrome de Rett

Référence : ANPGM_048_2

Page : 8/9
Numéro de version : 2.0

III. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique

A. Analyses génétiques

Le diagnostic moléculaire direct est basé sur la recherche de mutations ponctuelles par séquençage direct de produits de PCR précédé ou non d'un pré-criblage par une approche basée sur la détection d'hétéroduplexes. Ce criblage porte sur l'ensemble de la séquence codante (bordures exon/introns incluses) des gènes *MECP2*, *CDKL5*, et *FOXG1*. Il est également nécessaire de rechercher les réarrangements génomiques de grandes tailles touchant un ou plusieurs exons par une approche quantitative (QMPSF, MLPA, qPCR, puces à ADN).

B. Proposant – Apparenté(e)s – Diagnostic Prénatal

Les stratégies diagnostiques sont présentées sur les figures 3 et 4.

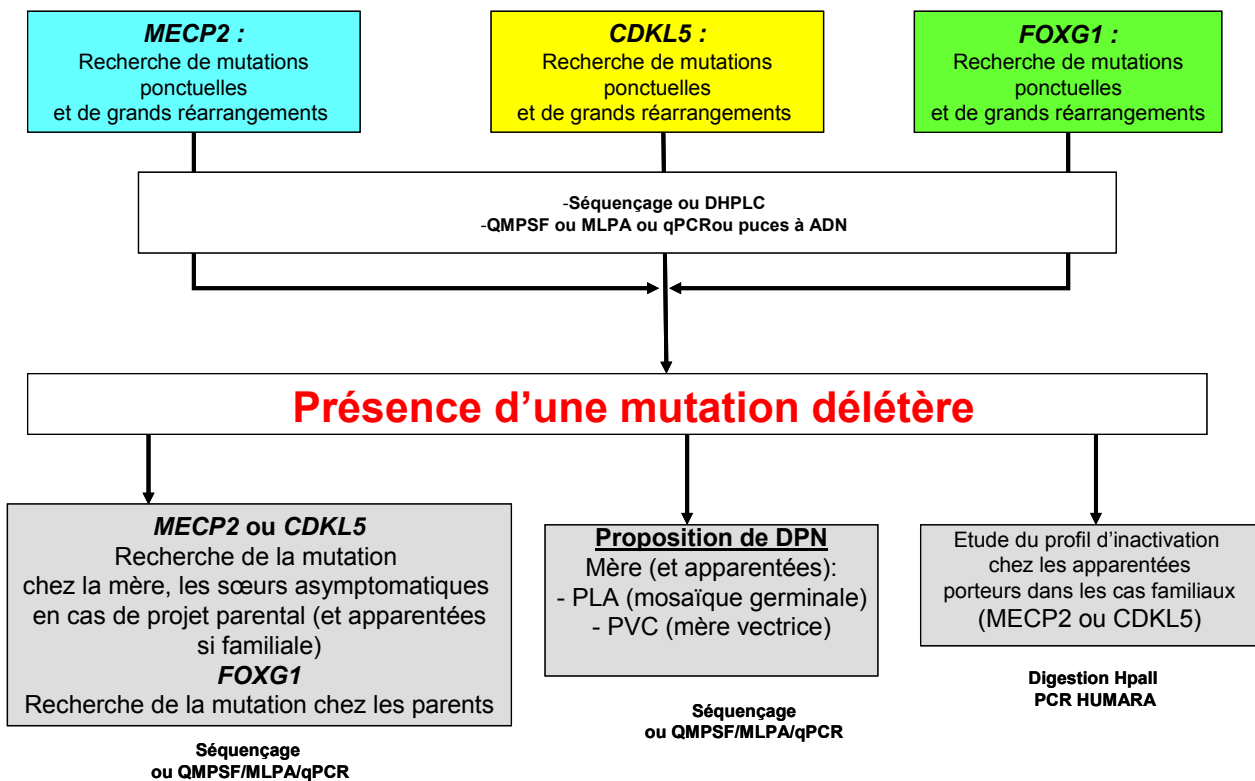


Figure 3 : Stratégie diagnostique pour l'analyse des gènes *MECP2*, *CDKL5* et *FOXG1* dans le cadre d'un diagnostic génétique de confirmation du syndrome de Rett, d'une étude des apparenté(e)s et d'un diagnostic prénatal.

Le cas probant est une fille

Syndrome de Rett

Référence : ANPGM_048_2

Page : 9/9
Numéro de version : 2.0

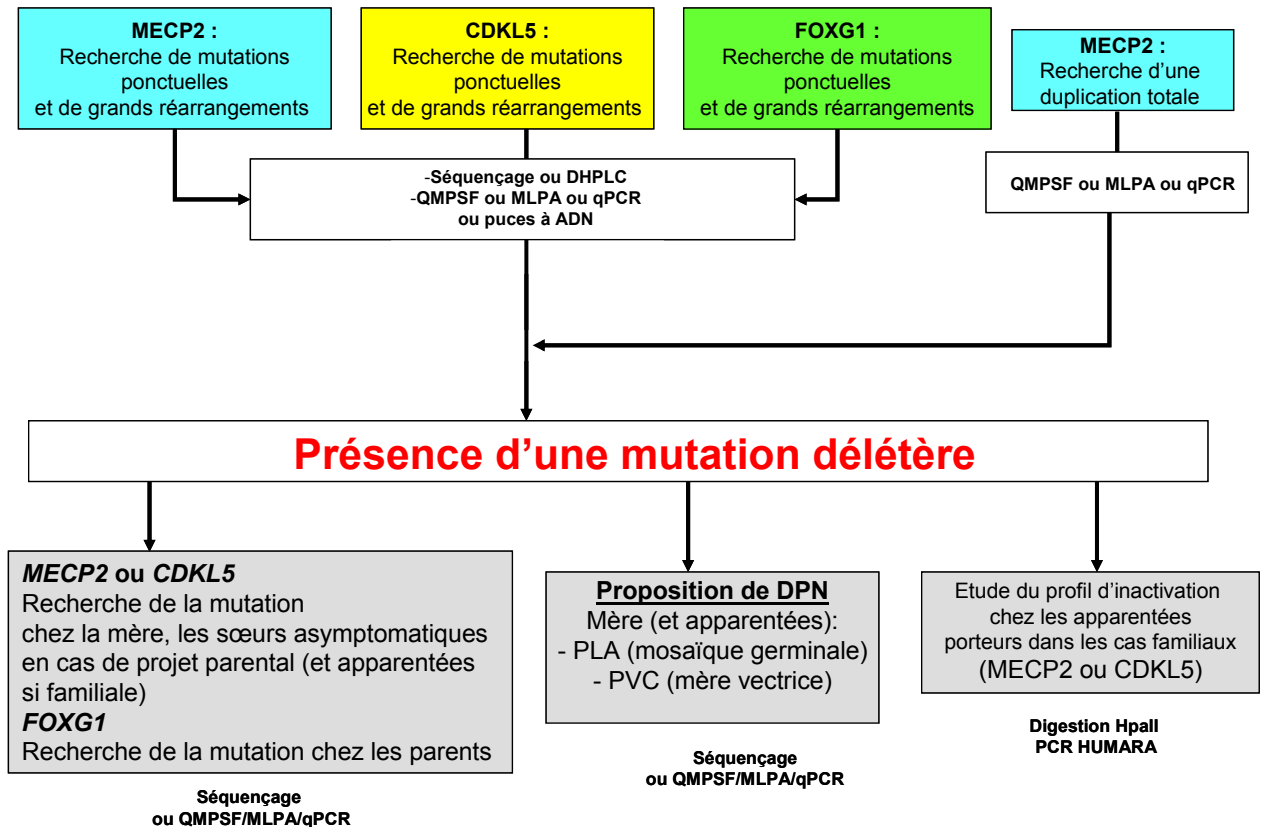


Figure 4 : Stratégie diagnostique pour l'analyse des gènes *MECP2*, *CDKL5* et *FOXG1* dans le cadre d'un diagnostic génétique de confirmation du syndrome de Rett, d'une étude des apparenté(e)s et d'un diagnostic prénatal. Le cas probant est un garçon