

Année: 2020

Thèse N°: 65

DIAGNOSTIC CLINIQUE ET MOLÉCULAIRE DU SYNDROME DE RETT: À PROPOS DE 5 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR :

Madame Nouha BENNOUNA

Née le 08 Juillet 1994 à Sousse Tunisie

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Syndrome de Rett - MECP2 - Mutation - Clinique - Diagnostic moléculaire - Maroc

Membres du Jury :

Monsieur Abdelaziz SEFIANI

Professeur de Génétique médicale

Madame Ilham RATBI

Professeur de Génétique médicale

Madame Yamna KRIOUILE

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Rachid ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Aomar AGADR

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteuse

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – **Clinique Royale**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie – Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSaid Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- **Doyen de FMPO**

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSouda Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité des Orangers**

Pr. BEZAD Rachid

Pharmacologie

Pr. CHERRAH Yahia

Histologie Embryologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Pédiatrie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC +**

Directeur du Médicament



Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Doyen de FMPT

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS-Rabat**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Urologie **Directeur Hôpital My Ismail Meknès**

Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina

Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique



Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie **Inspecteur du Service de Santé des FAR**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat**

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie

Directeur Hôp. Ar-razi Salé

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**



Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELLAH *
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

ORL
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie



Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said

Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine

Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. d'Enfants Rabat**

Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie - **Directeur Hôpital Ibn Sina**

Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale



Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale

Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*

Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie(mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire.
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie



Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Décembre 2006

Pr SAIR Khalid

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *

Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Chirurgie générale **Dir. Hôp.Av.Marrakech**

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique



Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *

Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal

Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie

Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale



Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal *
Pr. RAISSOUNI Maha *

** Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Physiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophysiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie
Toxicologie

Pr.AMRANI HANCHI Laila
 Pr.AMOR Mourad
 Pr.AWAB Almahdi
 Pr.BELAYACHI Jihane
 Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr.BENCHEKROUN Laila
 Pr.BENKIRANE Souad
 Pr.BENNANA Ahmed*
 Pr.BENSGHIR Mustapha *
 Pr.BENYAHIA Mohammed *
 Pr.BOUATIA Mustapha
 Pr.BOUABID Ahmed Salim*
 Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr.CHAIB Ali *
 Pr.DENDANE Tarek
 Pr.DINI Nouzha *
 Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr.EL FATEMI NIZARE
 Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUDI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr.EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLOUFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUALI Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryem
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQI Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUY Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr.RAHALI Younes

Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique



Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMANI Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SABRY Mohamed*
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Génécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Génécologie-Obstétrique



ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*
▪ *Enseignants Militaires*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie



2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr .BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Biochimie-chimie
Physiologie
Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie



Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



DÉDICACES



À l'âme de mon père,

à qui je dois ce que je suis. Toi qui m'as inculqué le sens de la responsabilité et de la confiance en soi, toi qui m'as inspiré par ta bonté et ta patience.

À ma mère bien aimée

Pour tous les sacrifices, pour la force qui m'inspire, ta tendresse infinie, pour avoir toujours cru en moi et pour tout ton soutien aussi bien matériel qu'émotionnel. Je te serai à jamais reconnaissante. Je t'aime maman.

À mes grands-parents maternels,

source inépuisable de tendresse. Vous m'avez accompagnée par vos prières et votre douceur. Je suis reconnaissante pour votre immense amour et votre soutien sans égal. Je ne saurais vous exprimer ma grande affection.

À ma sœur adorée Maha,

ma confidente. En souvenir de tous nos moments. Aucune dédicace ne peut exprimer ma gratitude de t'avoir comme sœur et complice. Sans toi ma vie serait terriblement ennuyeuse, tu es ma personne.

À mon frère Abderrahmane.

Toi qui es toujours aux petits soins, puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais.

À mon petit frère Zaid.

Je ne saurais exprimer l'attachement et l'affection de j'ai pour toi, je te souhaite un avenir brillant.

À mes tantes maternelles Yasmine et Knia Khatib,

mes précieuses conseillères. Vous avez été d'un immense soutien à chaque épreuve difficile. Merci d'avoir toujours été à l'écoute, merci pour tant d'affection, merci pour votre générosité. Je suis chanceuse de vous avoir.

À mes oncles Youssef El Attar et Mehdi El Alaoui,

le lien que nous partageons est spécial, veuillez accepter l'expression de ma gratitude pour votre soutien, encouragements et affection.

À ma grand-mère paternelle,

qui m'a accompagné par ses prières et sa douceur.

À Mr Bachir Saoud et Mme Richa Moudjen.

Vous m'avez accueillie chez vous pendant mes années d'études et vous m'avez considérée comme votre fille. Merci pour votre aide durant ce parcours.

À mon oncle paternel Maoufal Bennouna.

Je te remercierai jamais assez pour ta générosité et ton soutien.

À ma cousine Aida.

Je te remercie pour tous les moments que nous avons partagés, grâce à toi je me sentais chez moi.

À mes oncles et tantes paternels.

Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur, affectueusement.

À ma cousine Soraya,

ma toute première amie et ma partenaire de crimes. Pour avoir toujours été là, pour ton support exceptionnel. Puisse ce lien nous unir à jamais.

À ma cousine Kiba,

à la meilleure colocataire, à celle qui prend toujours soin de moi et celle qui est toujours à l'écoute. Merci pour ton amour sincère et ton soutien continu. Je te remercie également pour avoir relu ce travail.

À ma meilleure amie Rania,

toi qui es ma complice, je suis reconnaissante de t'avoir croisé durant ce chemin et d'avoir partagé ces années d'études avec toi. Pour tous nos moments inoubliables et ton amitié sincère. Je remercie à travers toi l'ensemble de ta famille de m'avoir toujours accueilli comme étant une sœur de plus.

À mon amie d'enfance Nesrine,

je suis reconnaissante de t'avoir retrouvé des années plus tard. Merci pour être toujours à l'écoute, tes conseils me sont très précieux.

À mes petits cousins Ghita, Kamza, Gad et Salma.

Votre amour innocent est une source de force et de joie pour moi.

À l'ensemble de mes amis,

à ceux qui se réjouissent de mon bonheur, à ceux avec qui j'ai partagé d'agréables moments, à ceux qui portent pour moi un amour sincère.. À vous tous je tiens à vous exprimer mon amour et profond respect.

The word "REMERCIEMENT" is centered in a black, italicized serif font. It is framed by four decorative purple corner ornaments, each featuring a scroll-like design with a small leaf at the end.

REMERCIEMENT

A notre maitre et président de thèse

Monsieur Abdelaziz Sefiani,

Professeur de génétique médicale et chef du département de génétique médicale de l'institut national d'hygiène.

Je tiens à vous remercier pour m'avoir accueilli pour un stage en quatrième année puis pour me faire honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

A notre maitre et rapporteuse de thèse

Madame Ilham Ratbi,

Professeur agrégée en génétique médicale et rapporteuse de cette thèse.

Tous mes remerciements pour m'avoir encadré tout au long de ce travail et m'avoir fait confiance. Je vous remercie aussi pour votre gentillesse, votre disponibilité permanente et vos nombreux encouragements. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A notre maitre et juge de thèse

Madame Yamna Kriouile,

Professeur en pédiatrie.

Je vous exprimer ma gratitude pour avoir accepté de participer à mon jury. C'est pour moi un grand honneur de vous compter parmi mon Jury.

*À notre maître et juge de thèse
Monsieur Omar Agadr, Professeur de pédiatrie.*

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

*À notre maître et juge de thèse
Monsieur Abilkassem Rachid, Professeur de pédiatrie,*

qui a bien voulu faire partie de mon jury. Je vous remercie sincèrement pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail. Veuillez recevoir l'expression de toute ma gratitude.

*À Madame Imane Jaouad Cherkaoui,
Docteur en génétique médicale,
Pour votre sympathie et votre contribution au travail.*

*À Madame Merjem Sahli,
Docteur en génétique médicale,
Pour vos orientations au début de mon travail ainsi que pour votre disponibilité et votre gentillesse.*

J'adresse également mes remerciements à toute *l'équipe de département de génétique médicale* de l'institut national d'hygiène pour leur collaboration.

Merci *à tous les professeurs* qui depuis mes premières années d'études médicales m'ont appris le savoir-faire et le savoir-être du médecin.

Merci à Monsieur Mokhtar Moustafa, président de l'Association Marocaine du Syndrome de Rett, de m'avoir consacré votre temps précieux et de m'avoir fourni les informations qui m'ont permis de compléter ce travail. Je tiens à vous exprimer ma sincère admiration pour ce que vous faites.

*LISTE DES
ABREVIATIONS*

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
BDNF	: Facteur neurotrophique dérivé du cerveau
CDKL5	: Cyclin-dependent kinase like 5
DLT	: Dépression à long terme
ECG	: Electrocardiographie
EEG	: Electroencéphalographie
FOXG1	: Fork Head box G1
HGMD	: Human Gene Mutation Data Base
IPP	: Inhibiteur de la pompe à proton
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
MECP2	: Méthyl CpG binding protein 2
MLPA	: Amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation
NMDA	: Acide N-méthyl-D-aspartique
PCR	: Amplification en chaîne par polymérase
PLT	: Potentialisation à long terme
PSN	: Polymorphisme d'un seul nucléotide
UBE3A	: Ubiquitine Ligase E3A

*LISTE DES
ILLUSTRATIONS*

Liste des Figures

Figure 1 : Mécanisme d'action de la protéine MECP2 autant que répresseur de gènes. Après méthylation de l'ADN par l'ADN méthyltransférase, la MECP2 se lie aux CpG méthylés et recrutent les corépresseurs, inhibant ainsi la transcription d'ADN en ARNm. 17

Figure 2 : Séquences traduites de l'ARNm du MECP2 donnant naissance à deux différents isoformes de la protéine. 24

Figure 3 : Les régions du gène MECP2 codant pour chaque domaine de la protéine, ainsi que les mutations les plus fréquentes et leurs localisation au niveau du génome puis au niveau de la protéine. 26

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Prévalence des signes cliniques majeurs du syndrome de Rett au sein de notre cohorte	10
Tableau 2 : Prévalence des signes cliniques mineurs du syndrome de Rett au sein de notre cohorte	10
Tableau 3 : Ensemble des données cliniques retrouvées chez chaque patiente	11
Tableau 4 : Résultats moléculaires dans notre cohorte	12
Tableau 5 : Critères diagnostiques du syndrome de Rett révisés en 2010	41



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	3
I. Cadre de l'étude	4
II. Patients.....	4
III. Méthodes	5
RESULTATS	6
I. Données Epidémiologiques.....	7
1. Sexe des patients	7
2. Age des patients	7
3. Origine des patients.....	7
4. Age des parents	7
5. Consanguinité	7
6. Antécédents familiaux	7
II. Données cliniques	8
1. Age de début	8
2. Signes cliniques Majeurs de la classification de Hagberg 1983 :	8
3. Signes cliniques mineurs de la classification de Hagberg 1983 :	8
III. Résultats moléculaires	12
DISCUSSION	13
Historique.....	14
Physiopathologie.....	16
Epidémiologie	20
I. Prévalence et incidence	20
II. Sexe.....	21
III. Age de début.....	22
IV. Cas Familiaux.....	22
Génétique	23
I. Locus	23
II. Exons.....	23
III. Protéine MECP2	24

IV. Les mutation du gène <i>MECP2</i>	25
V. Association génotype-phénotype.....	27
VI. Origine parental de la mutation	28
Diagnostic.....	29
I. Signes cliniques.....	29
1. Manifestations neurologiques	29
2. Manifestations psychiatriques.....	31
3. Troubles du sommeil et anomalies ventilatoires.....	32
4. Comorbidités associées.....	33
5. Manifestations bucco-dentaires	35
II. Examens paracliniques.....	35
1. Imagerie cérébrale.....	35
2. EEG.....	36
3. ECG.....	37
4. Radiologie osseuse.....	37
5. Ostéodensitométrie	37
III. Evolution	38
IV. Critères diagnostique	39
V. Diagnostic moléculaire	42
VI. Diagnostics différentiels.....	43
1. Clinique.....	43
2. Moléculaire	45
Pronostic et survie	46
Conseil génétique.....	47
Prise en charge.....	49
I. Prise en charge conventionnelle	49
1. Motricité.....	49
2. Troubles osseux	50
3. Nutrition et comorbidités digestives	50
4. Épilepsie.....	51

5. Communication et langage	52
6. Troubles du comportement	53
7. Stéréotypies.....	53
8. Atteinte respiratoire	53
9. Troubles du sommeil.....	53
II. Perspectives thérapeutiques	54
CONCLUSION.....	55
ANNEXES.....	57
RESUMES.....	67
RÉFÉRENCES.....	71
BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE.....	72

The word *INTRODUCTION* is centered on the page. It is surrounded by four decorative purple corner ornaments, one in each corner, forming a rectangular frame around the text.

INTRODUCTION

Le syndrome de Rett est une maladie génétique neurodéveloppementale rare, de transmission dominante liée à l’X se voit presque exclusivement chez les filles. Il est caractérisé par un développement psychomoteur normal jusqu’à l’âge de 6-18 mois suivi par une brève stagnation du développement, puis une dégression rapide avec apparition de stéréotypies manuelles, perte du langage acquis, une démarche ataxique, des traits autistiques et une épilepsie. La régression psychomotrice se suit d’une phase de stabilisation de la maladie puis une progression tardive. Cette chronologie d’évolution est importante dans le diagnostic du syndrome de Rett. Le gène *MECP2* est en cause dans le syndrome de Rett, 95% des cas de filles présentant un syndrome de Rett typique sont porteuse d’une mutation hétérozygote du gène *MECP2*.

Ce syndrome a été décrit dans toutes les régions du monde sans aucune répartition géographique particulière. Sa prévalence est estimée à 1/10 000-1/15 000 en Europe. Au Maroc nous disposons pas de données précises concernant l’épidémiologie de cette maladie, néanmoins l’Association Marocaine du Syndrome de Rett rapporte en moyenne 20 nouveaux cas par ans au Maroc depuis 2017. Il n’existe pas de traitement étiologique du syndrome de Rett mais le traitement symptomatique est crucial en terme de pronostic.

Nous rapportons dans ce travail les données cliniques et moléculaires de 5 patientes suivies au département de génétique médicale (DGM) de l’Institut Nationale d’Hygiène (INH) pour syndrome de Rett. Les objectifs de ce travail de thèse sont :

- 1- Faire une revue bibliographique sur le syndrome de Rett.
- 2- Rapporter l’expérience et la stratégie de diagnostic moléculaire de ce syndrome au DGM de l’INH.

*PATIENTS
ET METHODES*

I. Cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée au niveau du DGM de l'INH. Nous avons exploité des dossiers sur une période de 4ans et 5mois du Juillet 2013 au Mars 2018. Les données cliniques, paracliniques et moléculaires ont été recueillies au niveau d'un fichier Excel.

II. Patients

L'étude porte sur une série de 5 patients, tous de sexe féminin. Il s'agit de patients marocains, leur origine géographique est ubiquitaire.

Les patients nous ont été adressés par des pédiatres et neuropédiatres des secteurs public et privé. Parmi ces 5 patients, 2 ont été référés pour suspicion de syndrome d'Angelman, tandis que les 3 autres pour suspicion clinique du syndrome de Rett.

Toutes les patientes avaient été vues en consultation de génétique médicale par un médecin généticien qui avait procédé à un interrogatoire, enquête généalogique, examen clinique et recueil des données cliniques et paracliniques dans un dossier médical. Un consentement éclairé des parents avait été obtenu pour toutes les patientes pour la réalisation du test génétique.

Les patientes incluses dans l'études sont celles qui présentent au moins 2 critères majeurs et ne présentent aucun critère exclusif selon les critères diagnostiques révisés en 2010 (1), quel que soit le résultat moléculaire.

Les patientes exclues de l'étude sont ceux qui ne correspondent pas aux conditions sus cités et chez qui une recherche de mutation MECP2 est revenue négative.

III. Méthodes

Nous avons recueilli les différentes données dont nous disposons au niveau d'un tableau d'exploitation sous forme d'un fichier Excel (ANNEXE 2), nous avons classé les signes cliniques en signes majeurs et mineurs en nous basant sur les critères diagnostiques primaires et secondaires décrits par Hagberg en 1983 (ANNEXE 1). Nous avons également rapporté les examens complémentaires notés dans les dossiers.

Le protocole diagnostique du DGM pour l'analyse moléculaire du gène *MECP2* dans le cadre du syndrome de Rett consiste en :

- Prélèvement du sang périphérique(4 cc) sur tube EDTA.
- Extraction de l'ADN génomique par kit selon les protocoles en vigueur dans le DGM.
- Contrôle de la quantité et la qualité de l'ADN en Nano drop (spectrophotométrie).
- Amplification par PCR de l'exon 4 (Hotspot) du gène *MECP2* en utilisant des amorces spécifiques.
- Séquençage Sanger selon le protocole en vigueur dans le DGM.

Les patientes Rett1 et Rett2 ont bénéficié d'une méthyl PCR pour suspicion de syndrome d'Angelman avant l'analyse du gène *MECP2*. La patiente R5 chez qui aucune mutation hot-spot n'a été retrouvée, a bénéficié d'une analyse par MLPA à la recherche d'un grand réarrangement (qui représentent 5à10% des mutations(2)), puis une analyse d'EXOME réalisée à l'étranger par NGS.

The word *RESULTATS* is centered on the page. It is surrounded by four decorative purple corner ornaments, one in each corner, forming a rectangular frame around the text.

RESULTATS

I. Données Epidémiologiques

1. Sexe des patients

Au sein de notre cohorte toutes les patientes soit 100% sont de sexe féminin.

2. Age des patients

Dans notre étude l'âge des patientes au moment de la consultation génétique varie entre 4 et 9 ans avec une moyenne de 6,1ans.

3. Origine des patients

Toutes les patientes sont d'origine marocaine sur au moins trois générations. Les patientes sont originaires des régions suivantes : Sous massa (1 patiente), Marrakech-Tensift (1 patiente), Casablanca-Settat (1 patiente), Beni Mellal-Khenifra(2 patientes).

4. Age des parents

Dans cette étude l'âge maternel varie entre 23 et 38 ans avec une moyenne de 31,2 ans. Tandis que l'âge paternel varie entre 25 et 58 ans, la moyenne d'âge se situe à 36,6 ans.

5. Consanguinité

Trois patientes sur cinq soit (60%) sont issues d'un mariage consanguin, dont deux sont de premier degré et un de troisième degré.

6. Antécédents familiaux

Parmi les cas étudiés, 4 sont sporadiques sans aucun autre cas similaire dans la famille ni antécédents particuliers. Le frère de la patiente Rett1 présente un retard psychomoteur non documenté et non exploré.

II. Données cliniques

1. Age de début

L'âge de début d'apparition des symptômes au sein de notre cohorte varie entre 9 mois et 3 ans, avec une moyenne d'âge de 17,8 mois.

2. Signes cliniques Majeurs de la classification de Hagberg 1983 :

- La microcéphalie acquise : Trois patientes sur cinq soit 60% présentent une microcéphalie cependant nous ne disposons pas de données sur le périmètre crânien à la naissance pour objectiver le caractère acquis de cette microcéphalie. Cette microcéphalie se situe à – 1 DS pour une patiente, et – 3DS pour les deux autres patientes.
- L'apraxie des mains : Elle est retrouvée chez deux patientes sur cinq (40%).
- Les stéréotypies des mains : Ces stéréotypies sont présentes chez toutes les patientes de notre cohorte (100%), elle sont à type de mordillements ou mouvement de rapprochement main-bouche ou émiettement.
- Les troubles de communication et retrait social : Sont retrouvés chez 3 patientes sur cinq au sein de notre cohorte (60 %).
- La perte du langage acquis : Elle est présente chez toutes les patientes de notre cohorte (100 %).
- L'altération de la locomotion : Elle est présente chez quatre sur cinq des patiente (80%).
- Régression psychomotrice : Cette régression est présente chez la totalité de nos patientes (100%).

3. Signes cliniques mineurs de la classification de Hagberg 1983 :

- Les troubles respiratoires : sont présents uniquement chez une seule patiente de notre série à type d'hyperventilation (20%).
- Le bruxisme : Il est constaté chez deux patients (40%).

- Les troubles du sommeil : Ils ne sont rapportés que chez aucune patiente de notre série.
- Le retard de croissance : Aucune des patientes ne présente un retard de croissance au moment du diagnostic moléculaire.
- La scoliose : Elle n'est pas retrouvée chez nos patientes.
- L'hypertrophie et froideur des mains et pieds : Ce signe n'a été retrouvé chez aucune des patientes.
- La dystonie musculaire : Deux patientes de notre cohorte sur cinq (40%) présentent une dystonie. Cette dernière est à type d'hypotonie périphérique pour une patiente, et d'hypertonie des membres pour l'autre.
- L'épilepsie : Quatre patientes sur cinq présentent une épilepsie (60%), le type d'épilepsie n'est pas précisé dans les dossiers cliniques sauf pour une patiente qui manifeste des crises de petit mal. Une patiente sur cinq présente une résistance au traitement anti épileptique.
- Les rires et pleurs inexpliqués : ces symptômes sont uniquement rapportés pour une seule patiente de notre cohorte de cinq (20%).

Les deux tableaux 1 et 2 résument la prévalence des différents signes cliniques au sein de notre cohorte.

Tableau 1 : Prévalence des signes cliniques majeurs du syndrome de Rett au sein de notre cohorte

Signes cliniques majeurs	Prévalence
Stéréotypies manuelles	100%
Perte du langage	100%
Régression psychomotrice	100%
Altération de la locomotion	80%
Troubles de communication et retrait social	60%
Microcéphalie acquise	60%
Apraxie des mains	40%

Tableau 2 : Prévalence des signes cliniques mineurs du syndrome de Rett au sein de notre cohorte

Signes cliniques mineurs	Prévalence
Epilepsie	60%
Bruxisme	40%
Dystonie musculaire	40%
Rires et pleurs inexplicables	20%
Troubles respiratoires	20%
Hypertrophie des mains et des pieds	0%
Retard de croissance	0%
Scoliose	0%
Troubles du sommeil	0%

Tableau 3 : Ensemble des données cliniques retrouvées chez chaque patiente

<u>Code de patient</u>	<u>Rett1</u>	<u>Rett2</u>	<u>Rett3</u>	<u>Rett4</u>	<u>Rett5</u>
<u>Age</u>	<i>7ans</i>	<i>4ans</i>	<i>9ans</i>	<i>2ans</i>	<i>7ans</i>
<u>Stéréotypies manuelles</u>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>
<u>Apraxie des mains</u>	<i>Non</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Oui</i>
<u>Régression psychomotrice</u>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>
<u>Troubles de communication</u>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>
<u>Altération de la locomotion</u>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>
<u>Perte du langage</u>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>
<u>Microcéphalie acquise</u>	<i>Non</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Oui</i>
<u>Epilepsie</u>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Oui</i>
<u>Troubles respiratoires</u>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Oui</i>
<u>Bruxisme</u>	<i>Non</i>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Oui</i>
<u>Troubles du sommeil</u>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>
<u>Scoliose</u>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>
<u>Retard de croissance</u>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>
<u>Hypertrophie des mains et pieds</u>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>
<u>Dystonie musculaire</u>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Oui</i>
<u>Rires et pleurs inexplicables</u>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>

III. Résultats moléculaires

Le délai diagnostique étant la durée entre début des symptômes cliniques et l'étude génétique, dans notre cohorte il est de 4,26 ans en moyenne.

Dans notre étude une mutation hétérozygote du gène MECP2 a été retrouvée chez toutes nos patientes. L'analyse moléculaire chez les parents n'a été réalisée pour que chez une seule patiente et q permis de confirmer le caractère de Novo de la mutation qui était absente chez les parents.

Le tableau suivant résume les mutations identifiées dans notre groupe de patientes.

Tableau 4 : Résultats moléculaires dans notre cohorte

Code patient	Exon	cADN	Protéine	Allèles	Test moléculaire	Mutation nouvelle ou connue
Rett1	Exon 4	c.880C>T	p.Arg294X	Hétérozygotes	Séquençage Sanger de l'exon 4	Connue(3)
Rett2	Exon 4	c.473C>T	p.Thr158Met	Hétérozygotes	Séquençage Sanger de l'exon 4	Connue(4)
Rett3	Exon 4	c.473C>T	p.Thr158 Met	Hétérozygotes	Séquençage Sanger de l'exon 4	Connue(4)
Rett4	Exon 4	c.382C>T	P.Gln128X	Hétérozygotes	Séquençage Sanger de l'exon 4	Connue(5)
Rett5	Exon1	c.62+1G>A	(mutation du site d'épissage de l'exon 1)	Hétérozygote	NGS (Exome)	Connue(6)

The word *DISCUSSION* is centered on the page. It is surrounded by four decorative purple corner ornaments, one in each corner, forming a rectangular frame around the text.

DISCUSSION

Historique

Dans le cabinet du pédiatre Dr Rett Andreas à Vienne en 1965, deux filles présentant des stéréotypies manuelles identiques ainsi qu'un handicap sévère étaient dans les bras de leurs mères respectives côte à côte au niveau de la salle d'attente. Cette coïncidence mena Dr Rett à rechercher des cas similaires afin d'étudier les symptômes qu'elles présentent. Une année plus tard en 1966 Rett décrit 22 cas présentant les mêmes signes comme étant une entité clinique. Il a fallu dix-sept ans pour que ce faisceau de signes cliniques soit reconnu au sein de la communauté médicale comme étant le syndrome de Rett suite à l'étude publiée par Hagberg et ses collègues portant sur 35 cas de patientes, originaires de la Suède, de la France et du Portugal, présentant les mêmes symptômes décrits par RETT (7).

Parallèlement à la reconnaissance du syndrome de RETT mondialement par la communauté médicale, les années 1980 ont également connu aussi la compréhension de la corrélation entre la méthylation des CpG et la modification de l'expression de gènes (8).

En 1992 Dr. Adrian Bird et ses collègues ont identifié une nouvelle protéine qui se lie aux CpG méthylés nommée MECP2 (9). Le gène codant pour cette protéine a été localisé deux ans plus tard au niveau du chromosome X (10).

Etant donné la faible prévalence de la maladie, ainsi que le fait que 1% des cas uniquement soient familiaux il était moins évident de déterminer le mode de transmission de la maladie (11). Néanmoins l'absence d'identification de cas de garçons à cette époque ainsi que la présence de quelques cas de sœurs atteintes a suggéré un mode de transmission lié à l'X avec une létalité chez les garçons atteints (7).

Une cartographie par exclusion a permis de limiter la recherche du gène à la région distale en Xq27. Il a fallu 33 ans depuis la description du syndrome de Rett par Dr Andreas Rett pour déterminer le gène responsable de la maladie. Y.Zoghbi et ses collègues identifient les mutations du gène *MECP2* comme étant responsables du syndrome de Rett en 1999 (12).

Initialement supposé être neurodégénératif, le syndrome de Rett s'avère être une maladie neurodéveloppementale (13).

La convergence des neurosciences et de l'épigénétique a permis de mieux comprendre cette maladie et de proposer des explications physiopathologiques durant les 20 dernières années.

Physiopathologie

Dans ce chapitre nous allons essayer d'aller du rôle de la protéine MECP2 aux conséquences neurobiologiques lors de la survenue de l'une mutation du gène *MECP2*.

Fonctions de la protéine MECP2

La protéine MECP2 est composée de plusieurs domaines de fonctions différentes mais complémentaires. Nous allons aborder en particulier les 3 domaines dont la fonction nous intéresse :

1. Le MBD (Méthyl Binding Domain) qui se lie aux CpG méthylés avec affinité aux régions riches en A-T(14), mais se lie aussi à l'ADN non méthylé(15). Cette dernière propriété suggère que le rôle du MBD dépasse celui de l'inactivation de l'ADN méthylé.
2. Le TRD (Transcription Repression Domain) permet de recruter les facteurs de remodelage de la chromatine ainsi que des répresseurs géniques et par ce moyen d'inactiver le gène(8). Parmi ces molécules on retrouve l'histone désacétylase (HDACs) et Sin3a.(16)
3. Le CTD (C-Terminal Domain) permettrait l'adhésion de l'ADN nu au nucléosome . Ce domaine est riche de poly proline et par ce moyen se lie au domaine WW des spliceosomes (17). Cette donnée suggère le rôle du MECP2 dans l'épissage de l'ARN.

Le MBD se lierait aux CpG méthylés et le TRD recruterait les facteurs de remodelage, ce qui permettrait au MECP2 d'agir en réprimant la transcription de gènes (Figure 1). Quoique le rôle du CTD n'est pas parfaitement élucidé, des mutations dirigés du CTD chez des souris permettent de reproduire des symptômes similaires à ceux du syndrome de RETT (18).

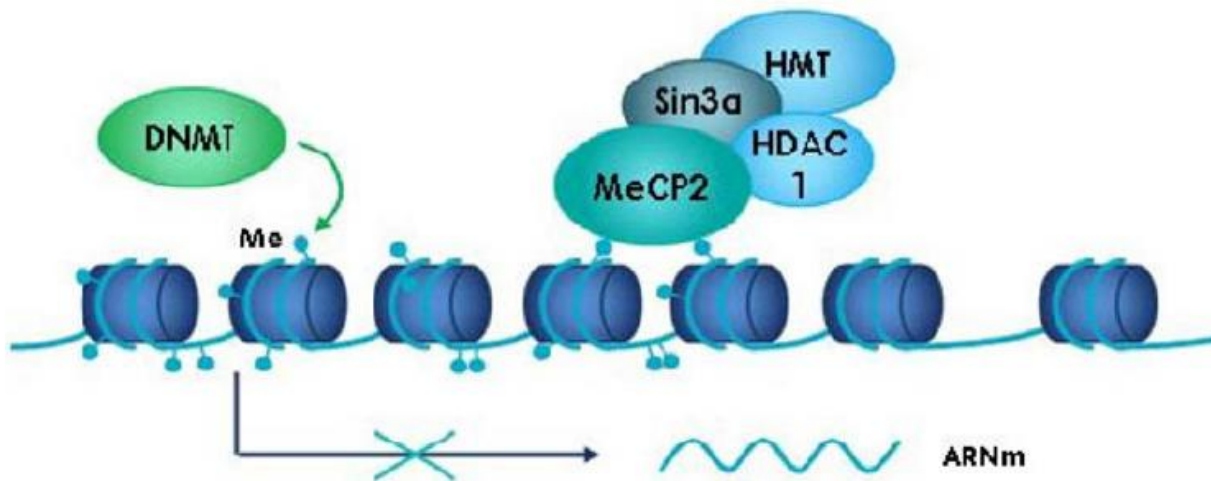


Figure 1 : Mécanisme d'action de la protéine MECP2 autant que répresseur de gènes. Après méthylation de l'ADN par l'ADN méthyltransférase, la MECP2 se lie aux CpG méthylés et recrutent les corépresseurs, inhibant ainsi la transcription d'ADN en ARNm.(19)

En plus de son rôle répresseur de gènes, et son possible rôle dans l'épissage de l'ARN évoqués selon des études in vitro, une étude in vivo a évoqué une théorie plutôt d'activation de gènes (20). Le rôle de la MECP2 n'étant toujours pas parfaitement élucidé reste toujours sujet à des controverses.

Parmi les gènes cibles du MECP2 on retrouve le BDNF facteur neurotrophique dérivé du cerveau. Le MECP2 se lie au promoteur 3 du gène BDNF, inhibant ainsi sa transcription. L'excitation de la neurone induit une modification du potentiel membranaire et puis un influx de calcium à travers les canaux voltage dépendants, cet afflux permet la phosphorylation du MECP2 et ainsi la libération de son union au promoteur et l'activation du BDNF. Ainsi l'étude de Zhou et ses collègues en 2006 montre que certaines protéines MECP2 mutantes ne se détachent pas du BDNF à la suite de la dépolarisation du neurone (21,22).

Ceci montre l'implication du MECP2 dans la régulation de gènes qui codent pour les protéines essentielles dans le fonctionnement du cerveau.

Conséquences au niveau du cerveau

La protéine MECP2 est présente dans plusieurs tissus de l'organisme mais particulièrement abondante au niveau des neurones matures du cerveau (23). Sa concentration est basse durant l'embryogenèse puis augmente progressivement pendant la période de maturation (24,25).

A la lumière de ces données la MECP2 semble impliquée dans la régulation du fonctionnement des neurones.

Des autopsies chez des patientes Rett notent une diminution de 12 à 13 % du volume et du poids du cerveau, avec une réduction particulièrement en préfrontal (26). L'étude microscopique en post mortem ne met pas en évidence de dégénérescence ou atrophie ou défaut de migration (27). Ce qui suggère que le RETT est plutôt une maladie neurodéveloppementale et non neurodégénérative.

Des études anatomopathologiques montrent une diminution du volume des mini-colonnes au niveau cortical. Les mini colonnes sont un modèle d'organisation corticale (28). Armstrong rapporte une diminution des branches dendritiques au niveau des couches III et V des cellules pyramidal du cortex moteur (26).

Les neurones au niveau occipital et au niveau de l'hippocampe chez les patientes Rett sont sans anomalies (29). De ce fait, les altérations dendritiques sont sélectives. La taille des neurones chez les patientes Rett est réduite au niveau du cortex, du thalamus, des ganglions de la base, des amygdales et de l'hippocampe, sauf que la densité neuronale au niveau de ce dernier est augmentée (30).

Des modifications chimiques du liquides céphalo rachidien ont été décrites dans plusieurs études (27,31,32).

Chez les patients atteints du syndrome de RETT une diminution de l'excitabilité a été constatée.

Des études sur souris comparant des modèles déficients en MECP2 à un deuxième groupe hyper exprimant le MECP2 montrent une diminution des transporteurs des vésicules de glutamate en post synaptique chez les premiers et une augmentation chez les autres. Ces

altérations des synapses glutamatergiques sont observées aussi bien in vivo qu'in vitro (33). Ceci suggère l'intervention du MECP2 dans l'augmentation des synapses excitatrices.

D'autre part, une étude électrophysiologique menée par Asaka et ses collègues en étudiant la potentialisation à long terme (PLT) et la dépression à long terme (DLT) chez des souris MECP2 déficientes en les comparant à des souris sauvages, a conclu que aussi bien le PLT et DLT sont absents chez les souris mutées symptomatiques. L'étude a montré par ailleurs une diminution significative des récepteurs NMDA (Acide N-Méthyl D-Aspartique) (34). Ces fonctions altérées lors du déficit en MECP2 jouent un rôle primordial dans la plasticité synaptique.

MECP2 est aussi exprimé au niveau des cellules gliales. La suppression du MECP2 sélectivement des cellules gliales des souris a peu de conséquences, mais la restitution du MECP2 préférentiellement au niveau des cellules gliales de souris MECP2 déficientes permet une amélioration partielle des symptômes (35). Cette observation pourrait impliquer des perspectives thérapeutiques. La fonction de MECP2 au niveau des cellules gliales permet de soutenir une morphologie dendritique normale, c'est le comportement cellulaire non autonome (35). Les cellules gliales MECP2 déficientes produisent également des quantités supérieures de glutamate, conduisant à une neurotoxicité (36).

La physiopathologie du syndrome de RETT est très complexe. La neurobiologie et l'épigénétique s'intriquent pour formuler des hypothèses sur cette physiopathologie. La compréhension du mécanisme biologique de la maladie permet de mieux orienter la recherche en vue de possibilités thérapeutique.

Epidémiologie

I. Prévalence et incidence

En France l'incidence du syndrome de Rett a été estimée en 2006 à 0,43/100000 filles et la prévalence à 0,55/10 000 de filles âgée entre 4 et 15ans (37). En Australie l'incidence est estimée à 1/10 000 filles et la prévalence à 0,72/10 000 filles (38). L'incidence mondiale est estimée à 1/10 1000-1/15 000 naissances de filles (39).

Au Maroc nous n'avons pas de données précises sur la prévalence de cette maladie rare. L'Association Marocaine du Syndrome de Rett a colligé 56 cas de filles présentant un syndrome de Rett référées par des pédiatres et neuropédiatres, toutes âgées de moins de 15 ans. Sachant que le nombre de filles âgée moins de 15 ans au Maroc en 2018 est situé à 4 319 538, l'incidence estimée serait de 0,13/ 10 000 filles de moins de 15 ans dans notre pays.

L'incidence estimée de la maladie dans notre population est largement inférieure à celles rapportées dans d'autres pays. Cette discordance s'explique par l'errance des patients, la difficulté d'accès aux soins de certaines familles, la méconnaissance de l'association par les professionnels et les familles, mais aussi le jeune âge de l'association qui ne date que de 3 ans, la méconnaissance de la maladie, les erreurs diagnostiques, l'absence d'un registre national.. etc.

Sans doute tous ces facteurs s'intriquent et mènent à la sous-estimation de la prévalence du syndrome de Rett au sein de notre population. Des études épidémiologiques seraient nécessaires pour déterminer un chiffre plus précis.

II. Sexe

Le syndrome de Rett se voit presque exclusivement chez les filles, mais est possible de voir le syndrome de Rett chez les garçons, certains cas ayant été rapportés dans la littérature. En 2001 en Australie deux cas de garçons présentant un tableau de Rett obéissant aux critères d'inclusions ont été rapportés :

Le premier avait un caryotype normal (46,XY), et la recherche de mutation *MECP2* est revenue négative.

Le deuxième cependant avait un caryotype évoquant un syndrome de Klinefelter en mosaïque (46, XY/47XXY). Chez ce patient une mutation p.Thr158Met du gène *MECP2* a été retrouvée (40).

Un autre cas de garçon présentant un syndrome de Rett obéissant aux critères diagnostiques clinique fut rapporté en 2002, ce patient était porteur de la mutation p.Arg270X avec mosaïsme cellulaire (41). Les cas suscités ne sont pas les seuls rapportés par la littérature.

D'autres études ont plutôt décrits des cas de patients porteurs de mutation *MECP2* mais qui ne présentent pas un phénotype Rett classique. Ces garçons présentaient des encéphalopathies sévères néonatales et sont décédés à un âge très jeune (42,43).

Pour résumer, le syndrome de Rett peut se voir dans certains cas rares chez les garçons, particulièrement chez des garçons qui ont un mosaïsme cellulaire. Les auteurs ont avancé l'hypothèse que la survenue d'une mutation du gène *MECP2* responsable du syndrome de Rett chez les garçons étant liée à l'X serait létale ou serait à l'origine de phénotype extrêmement sévères qui ne rentrent pas dans les critères diagnostiques du Rett typique.

Dans notre étude, tous les patients sont de sexe féminin.

III. Age de début

L'âge de début des symptômes se situe selon la littérature entre 6 et 18 mois (39). Dans notre étude l'âge de début se situe entre 9 mois et 3 ans avec une moyenne de 17mois qui paraît un peu tardive par rapport à ce qui a été décrit mais reste dans les normes. Cette différence pourrait être attribuée à l'absence de précision des données fournis par les parents.

IV. Cas Familiaux

Le syndrome de Rett est presque toujours secondaire à une néo mutation, les filles porteuses du syndrome de Rett ne se reproduisent pas, les cas familiaux sont soit vu au court d'un mosaïsme germlinal chez l'un des parents ou une inactivation préférentielle de l'allèle sauvage chez la mère au cours de l'inactivation du chromosome X.

L'étude publiée par Zhang et ses collègues rapport 6 cas familiaux. Chez tous ces cas une mutation *MECP2* a été retrouvée chez la mère. Une inactivation aléatoire fut observée chez 2 mères et une inactivation du chromosome X biaisée chez les 4 autres (44). Une autre étude rapporte le cas d'une mère saine présentant un mosaïsme germlinal pour la mutation *MECP2* (45). Dans les deux études précédentes les filles des mères porteuses de la mutation présentaient un syndrome de Rett typique, tandis que les garçons présentaient des conditions neurologiques sévères ne rentrant pas dans la description du Rett.

Dans notre étude nous avons un cas de fille présentant un tableau typique de Rett, ayant un frère qui manifeste une condition neurologique avec retard psychomoteur, mais l'analyse génétique chez les parents n'a pas été réalisée et le frère n'a pas été génétiquement investigué.

Génétique

Le syndrome de RETT classique est secondaire à la mutation du gène *MECP2* (12). Dans cette partie nous allons étudier ce gène *MECP2*.

Dans la littérature une mutation du *MECP2* est retrouvée chez 60 à 80% des patients présentant un syndrome de RETT (46,47) Cette probabilité atteint les 95% quand la clinique est celle du syndrome de Rett classique (47,48).

Dans notre étude la mutation du *MECP2* est présente chez toutes nos patientes.

I. Locus

Le gène *MECP2* a été localisé au niveau du locus Xq28, entre le gène *L1CAM* responsable du syndrome du L1 et le gène *RCP/GCP* responsable d'une rétinite pigmentaire. Le gène *MECP2* est sujet à l'inactivation du chromosome X (49,50).

Ce gène s'étant sur 76 Kb et code pour la protéine *MECP2* (9).

II. Exons

Le gène *MECP2* est constitué de 4 exons majeurs et 3 introns (9). La majorité des mutations sont observées au niveau de l'exon 4 suivi de l'exon 3 selon GeneReview (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>). Les mutations au niveau de l'exon 1 et 2 sont rares. Certains cas de *MECP2* muté au niveau de l'exon 1 ont été associés à un syndrome de RETT, ces mutations concernent le codon de démarrage (51,52). Une variante pathologique du *MECP2* avec mutation au niveau de l'exon 2 a été rapportée (53). Les mutations que nous avons retrouvées lors de notre étude se localisent au niveau de l'exon 4 chez 4 patientes sur 5. Une mutation du site d'épissage de l'exon 1 est retrouvée chez la patiente Rett 5. Au niveau du DGM la recherche en premier d'une mutation au niveau de l'exon 4 est la stratégie de santé publique adoptée avec un bon rapport coût bénéfice.

III. Protéine MECP2

Il existe 2 isoformes de la protéine MECP2 selon l'épissage. La MECP2e1 qui est le résultat de la traduction de l'exon 1, 3 et 4, et la MECP2e2 qui lui résulte de l'épissage de l'exon 1, l'isoforme e1 est plus répandue dans le cerveau (54,55).

Les exons 3 et 4 codent pour le MBD, qui est le domaine fonctionnel qui permet à la protéine de se lier à l'ADN méthylé et parvenir à agir comme répresseur (56).

La figure 2 montre les différentes régions codant pour chaque isoforme.

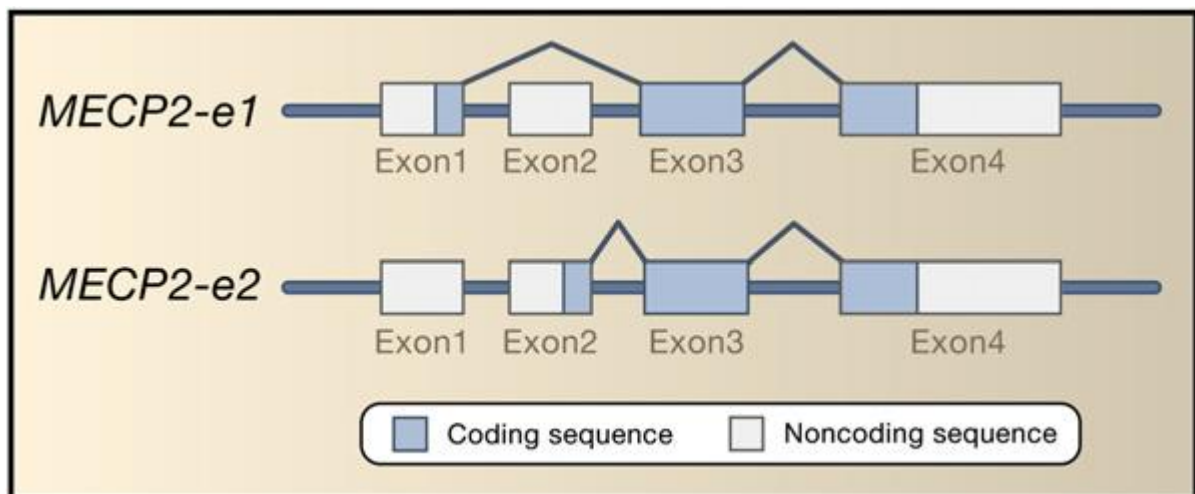


Figure 2 : Séquences traduites de l'ARNm du MECP2 donnant naissance à deux différents isoformes de la protéine.(8)

La protéine se compose de 5 domaines :

- MBD le méthyl binding domain
- TRD : Transcription repressor domain
- NTD : N- terminal domain
- CTD : C-terminal domain
- ID : Inter-domain (57).

IV. Les mutations du gène *MECP2*

Selon le HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/>), 1064 mutations différentes du *MECP2* sont rapportées (dernière consultation le 20Septembre2019).

Selon le RettBase qui compile les données des différentes études il existe 8 mutations récurrentes dans plusieurs cohortes de patientes, dont la fréquence est de 47% par rapport à l'ensemble des mutations rapportés : p.Arg106Thr, p.Arg133Cys, p.Thr158Met, p.Arg168X, p.Arg255X, p.Arg270X, p.Arg294X, p.Arg306X (48). (Figure 3)

Dans notre cohorte de 5 patientes, la mutation *MECP2* est détectée chez toutes les patientes. parmi ces patientes nous avons décrit 4 mutations différentes p.Thr158Met (40%), p.Arg294X(20%), Gly128X(22%) et une mutation du site d'épissage de l'exon 1 (20%). Deux des mutations que nous avons retrouvées chez nos patientes sont décrites comme étant fréquentes dans littérature. Aucune des mutations retrouvée n'est nouvelle, elles ont toutes été rapportés dans d'autres études .

Selon la littérature les mutations du *MECP2* sont plus fréquentes au niveau des CpG sous forme d'une transition C>T. Une étude danoise menée sur 36 patientes présentant un syndrome de RETT classique 73% des mutations sont retrouvés au niveau des CpG, et particulièrement transition C>T (58), une étude similaire vietnamienne portant sur 20 patiente rapporte une fréquence des mutations au niveau CpG à 70% (59).

Dans notre étude la mutation au niveau du gène *MECP2* est retrouvée dans tous les cas, parmi ceux-ci 4 sur 5 des mutations sont des mutations au niveau CpG avec une transition C>T (80%).

La détermination des mutations fréquentes permettrait de mieux organiser la stratégie de diagnostic moléculaire. La pertinence du test moléculaire selon la stratégie du DGM sus décrite serait de 80% selon cette étude.

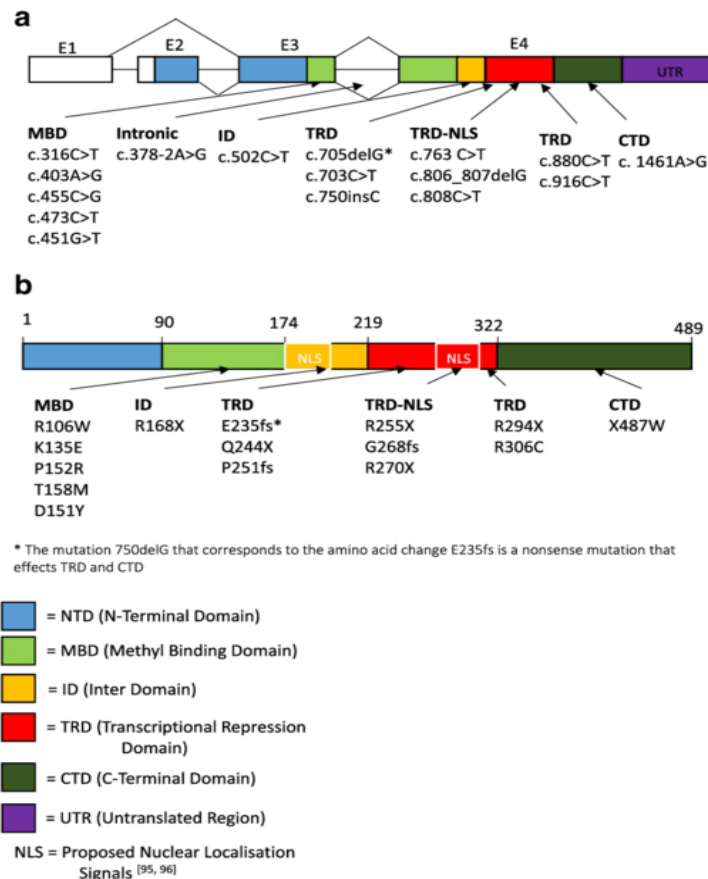


Figure 3 :Les régions du gène MECP2 codant pour chaque domaine de la protéine, ainsi que les mutations les plus fréquentes et leurs localisation au niveau du génome puis au niveau de la protéine.(60)

65% de l'ensemble des mutations du *MECP2* sont des mutations ponctuelles de type faux sens et non-sens, 14% des mutations sont des décalages du cadre de lecture par insertion ou délétion. Le reste des mutations sont silencieuses, ou intronique, ou insertion/délétion (48). Parmi les variantes pathogéniques du *MECP2* 90 à 95% sont dus à des mutations ponctuelles (2).

Dans notre cohorte nous avons retrouvé 3 types de mutations, mutation faux sens chez deux patientes Rett1 et Rett4, une mutation non-sens chez deux autres patientes Rett2 et Rett3, et une mutation du site d'épissage chez la Rett5.

Les grand réarrangements représentent 5 à 10% de l'ensemble des mutations retrouvées chez des patients présentant une symptomatologie de Rett (2,38,46).

De large délétions sont rapportées chez des patients présentant une symptomatologie de Rett et chez qui initialement la recherche de mutation par séquençage a été négative, ces différentes études ont utilisé la ligation multiplex MLPA (38,61,62).

Ce test par MLPA a été réalisé pour une de nos la patiente Rett5 à l'étranger qui la recherche de mutation MECP2 par séquençage Sanger est revenu négatif. Le résultat de la MLPA était négatif. Une analyse NGS par la suite a été prescrite chez elle.

V. Association génotype-phénotype

Le syndrome de Rett montre une large variabilité clinique d'un patient à l'autre allant du syndrome de Rett typique à l'atypique, et des manifestations cliniques de sévérité variable. Plusieurs études ont observé un phénotype moins sévère lors de mutation faux sens par rapport aux mutations non-sens (63). Certains auteurs ont rapporté l'association de la mutation p.Arg133Cys à un phénotype moins sévère souvent à langage plus ou moins conservé (64,65). Les mutations p.Arg168X et p.Arg255X sont associés à des phénotypes sévères (2,48,66). La mutation p.Ala140Val est selon plusieurs études retrouvée chez des patients présentant un syndrome de Rett atypique avec des formes familiales et une atteinte de garçons (67,68).

Cette différence d'expression clinique a été même rapportée chez des jumelles monozygotiques portant la même mutation MECP2 (69,70). Le syndrome de Rett étant lié à l'X et soumis au phénomène d'inactivation du chromosome X, le rôle de l'inactivation de l'X dans la variation du tableau clinique a été évoqué comme hypothèse (4,69,71). Les filles porteuses d'une mutation *MECP2* sont des mosaïques, l'inactivation préférentielle d'un allèle pourrait influencer le phénotype.

Certains auteurs ont rapporté des cas de patientes présentant un phénotype très atténué chez qui une inactivation préférentielle de l'allèle pathogénique est retrouvée (72). L'hypothèse d'inactivation biaisée du chromosome X a été proposée pour expliquer ce phénomène (4,73–75).

Il est plausible que l'ensemble de ces données contribuent à l'explication du spectre clinique large du RETT. Le phénotype des patientes varie en fonction du type de mutation mais aussi l'inactivation préférentielle d'un allèle.

La mutation du *MECP2* n'est pas uniquement associée au syndrome de Rett. Des cas de patients présentant un syndrome autistique (76) ou encore un retard mental non syndromique (77) ont été étudiés à la recherche de mutation *MECP2*, celle-ci fut identifiée chez certains patients.

VI. Origine parentale de la mutation

Plusieurs études ont confirmé que la mutation du *MECP2* se produit de novo, en rapportant que les mutations ne sont pas retrouvées au niveau des cellules somatiques des parents de patients présentant un syndrome de Rett sporadique sans antécédents familiaux (78). Ce caractère de novo de la mutation est presque exclusif.

Des études ont été réalisées afin de déterminer l'origine parentale de la mutation de novo, ces études ont utilisé le polymorphisme d'un seul nucléotide (SPN) afin d'identifier l'allèle paternel et maternel, par la suite ont étudié par séquençage spécifique d'allèle après amplification par PCR. Les résultats montrent une origine paternelle de la mutation prédominante, avec une fréquence entre 71% et 96% (79–82).

Cette observation pourrait expliquer la grande proportion de filles présentant le Rett par rapport aux garçons, en plus du phénomène de sélection naturelle secondaire à la sévérité létale chez les garçons.

Diagnostic

I. Signes cliniques

1. Manifestations neurologiques

➤ *Troubles de la marche:*

Le début de l'altération de la locomotion s'observe dès le début de la maladie entre 1 et 4 ans, avec une aggravation entre 10 et 15 ans (78).

Dans notre cohorte une altération de la locomotion est observée chez toutes les patientes, mais nous n'avons pas d'informations sur leur évolution (aggravation, perte de la marche).

Une étude longitudinale réalisée chez 542 filles Rett typique et 96 filles Rett atypique conclut que les acquisitions motrices précoces sont souvent acquises en retard (83). D'autres études longitudinales chez des patientes Rett de plus de 14ans montrent que plus la moitié des patientes marchent soit indépendamment (18%) ou avec assistance (43%)(84,85). L'étude de Isaias et ses collègues en 2014 montre un défaut d'ajustement et du contrôle de l'équilibre dans l'initiation de la marche (86).

➤ *Stéréotypies manuelles :*

Elles apparaissent dès le début de la maladie entre 1 et 4ans (78). Toutes les filles Rett présentent des stéréotypies manuelles qui coïncident ou précèdent la perte d'utilisation des mains (87).

Dans notre étude toutes les patientes (5/5) présentent des stéréotypies manuelles. Ces stéréotypies sont à type de mordillements des doigts ou mains mises au niveau de la bouche ou émiettements. Les stéréotypies manuelles les plus fréquemment décrites sont : torsion des mains, mouvement d'émiettement, mains dans la bouche, lavage des mains (88,89).

➤ *Perte de l'usage des mains :*

Débute durant la même période que les deux signes précédents entre 1 et 4ans (78).

La faculté d'utilisation des mains est perdue simultanément à l'apparition des stéréotypies ou lui succède. Dans notre étude la perte d'utilisation des mains est rapportée chez 4 patientes sur 5 (80%), toutes d'âge supérieur à 4ans . L'étude quantitative de cette apraxie n'a pas été réalisée.

L'étude de Downs publiée en 2010 portant sur 144 filles Rett d'âge moyen de 1' ans a étudié cette altération en utilisant l'échelle Hand Apraxia Scale. Les résultats de cette étude sont les suivants : 33% des patientes n'ont aucune utilisation

17% peuvent réaliser des préhensions simples

12% manipulent un gros objet

38% manipulent un petit objet

13% peuvent réaliser un transfert d'objets (90).

Un article de Down et ses collègues l'année suivante rapporte que 40% des patientes capables d'attraper des objets ont perdu cette acquisition sur 3 ans (91).

➤ *Manifestations extra pyramidales :*

Les patientes évoluent d'une état d'hyperkinésie à un état d'hypokinésie avec l'âge. Les patientes Rett peuvent présenter des mouvements anormaux à type de tremblements ou chorée, ainsi qu'une rigidité (92). Les filles porteuses de mutation de type délétion ou mutation non-sens du *MECP2* présenteraient un syndrome akinéto rigide plus important (87).

Dans notre cohorte, la dystonie a été rapporté chez deux patientes, la patiente Rett1 sous forme d'hypotonie périphérique et la patiente Rett5 sous forme de rigidité, l'âge des deux patientes est de 7ans.

➤ *Troubles dysautonomiques :*

La dysmotricité gastro-intestinale est souvent présente avec une constipation dans la majorité des cas (93).

Une étude par Holter-ECG comparant une cohorte de 34 filles Rett par rapport à un groupe témoin a rapporté que les patientes Rett ont un intervalle QT plus allongé par rapport

aux témoins (94). D'autres signes dysautonomiques ont été aussi rapportés tel qu'une froideur des extrémités (7).

Dans notre cohorte aucun de ces signes n'est rapporté.

2. Manifestations psychiatriques

➤ Troubles du comportement et de l'humeur :

3 grandes études portants sur des populations différentes (Cianfaglione et al cohorte de 91 cas, Halbach et al cohorte de 53 cas, Sansom et al cohorte de 107 cas) soulignent les troubles du comportement dans le syndrome de Rett et précisent leurs caractéristiques (85,95,96).

Les principaux troubles étant les cris nocturnes et diurnes inexplicables (39-84%), l'anxiété et la peur démesurées sont présentes à grand prévalence (68% -75%), la dépression et la baisse du moral ne sont pas négligeables (66-77%) et l'auto mutilation (25%-73%) (95-97). L'étude de Barnes et al en 2015 a mesuré de manière quantitative, en utilisant des tests psychométriques, le profil du comportement de 74 patientes. Elle conclut que le comportement anxieux et évitement social est le plus fréquent (98).

Dans notre étude les rires et pleurs inexplicables sont rapportés chez une seule patiente (Rett5), 2 patientes de notre série Rett5 et Rett2 présentent un retrait social.

L'étude longitudinale publiée par Cianfaglione et ses collègues en 2016 portant sur 91 patientes Rett âgées de 7 à 48ans, a conclu que l'anxiété et le retrait social se voient particulièrement chez les adultes de plus de 25ans, tandis que le groupe de patientes de moins de 12ans est d'humeur plus positive (99).

Chez nos patientes l'âge ne dépasse pas les 9ans, ce qui pourrait expliquer que les troubles de l'humeur n'ont pas été notés. D'autre part aucun test psychométrique ne figure dans les dossiers des patientes.

➤ Communication et langage :

Une étude en 2014 a conclu que les filles Rett ont des difficultés pour reconnaître les expressions émotionnelles sur le visage (100).

Le langage verbal ne se développe pas chez les patientes Rett. Néanmoins ces patientes montrent des moyens de communication non verbale par la fixation du regard, la désignation par le doigt, les expressions faciales ou langage corporel (101).

Le langage acquis avant la phase progressive de la maladie tel que le babillage est perdu (7). Néanmoins certaines filles Rett peuvent utiliser des mots ou des phrases de deux mots. Il existe une variante du syndrome de Rett avec langage conservé, c'est un phénotype associé à une forme allélique du MECP2 qui est la mutation p.Arg133Cys (102).

Dans notre étude, toutes les patientes avaient perdu leur langage acquis au moment de la consultation génétique. Certains parents ont rapporté une communication avec leurs filles par le moyen de fixation du regard.

3. Troubles du sommeil et anomalies ventilatoires

➤ Troubles du sommeil :

Selon l'étude de Wong et al publiée en 2015 se basant sur un questionnaire pour les familles des patientes Rett s'étalant sur une période de 12 ans, les troubles du sommeil sont observés chez plus de 80% des candidates de l'étude, avec une prévalence qui diminue avec l'âge (103).

Les troubles de sommeil n'ont pas été rapporté dans notre série.

Les patientes Rett présentent des mouvements périodiques des membres pendant le sommeil plus fréquents par rapport au groupe témoin selon l'étude de Carotenuto et ses collègues (104).

➤ Troubles respiratoires :

Les patients Rett présentent des troubles ventilatoires qui sont plus prononcés pendant l'éveil, surtout à type d'hyperventilation (105).

La polysomnographie chez un groupe de patients montre des apnées centrales dans 1/4 des cas pendant le sommeil, et dans 1/2 des cas pendant l'éveil précédées dans tous les cas par un accès d'hyperventilation (104).

Les troubles de ventilations ne sont pas rapportés dans notre cohorte.

4. Comorbidités associées

➤ Retard de croissance et troubles digestifs :

Les filles Rett sont selon plusieurs études plus petites que leur âge(106). Certains auteurs ont expliqué ce retard de croissance par une auto-nutrition altérée et donc un apport calorique diminué(107). D'autres études ont conclu que ce retard de croissance est indépendant du profil nutritionnel de ces patientes(108).

Dans notre série le retard de croissance n'a pas été constaté.

Une analyse des troubles digestifs chez 983 patientes rapporte des symptômes digestifs chez 53% de l'ensemble des patientes, une constipation dans 92% des cas de patientes symptomatiques et des difficultés de mastication et de déglutition dans 81% des cas. Le reflux gastro-œsophagien et le ballonnement abdominale sont également fréquents (109).

➤ Troubles osseux :

L'ostéoporose est fréquemment diagnostiquée chez ces patientes, avec une densité minérale osseuse inférieure -2DS chez 45% des 50 filles étudiées dans la série de Motil et ses collègues (110).

L'incidence des fractures chez les filles Rett est 4 fois supérieure à celle de la population générale. Ce risque de fractures est d'autant plus important chez les patientes présentant des mutations ayant été décrite précédemment comme corrélé à un phénotype plus sévère particulièrement la mutation p.Arg250X. L'épilepsie est aussi décrite comme facteur de risque de fracture (111).

Ces données pourraient avoir une implication quant à l'indication d'une ostéodensitométrie chez les filles Rett, mais surtout en terme de prise en charge nutritionnelle.

- Dans une cohorte australienne de 31 patientes, une subluxation de la hanche a été retrouvée chez 48% des cas.

- La même étude suscitée a retrouvé une prévalence de la scoliose de 87%, avec un angle de Cobb supérieur à 30% chez 64% des patientes de la cohorte (112).
Devant la prévalence élevée de la scoliose et de la subluxation de la hanche chez les patientes Rett une recherche clinique systématique de ces deux malformations est recommandée.

L'âge médian de la scoliose se situe entre 9 ans et 11 ans selon diverses études. L'absence d'acquisition de la marche est décrite comme un facteur déterminant la sévérité de la scoliose (113,114).

Dans notre étude, nous n'avons pas observé de scoliose. Toutes les candidates ont été vues à un âge inférieur à 9 ans, compte tenu de la faible prévalence de la scoliose chez les patientes Rett de cette tranche d'âge nos observations sont concordantes avec la littérature.

➤ *L'épilepsie :*

La prévalence de l'épilepsie au cours du Rett est estimée à 50-90% des patients selon les études (115,116).

Certaines études ont suggéré une corrélation entre la survenue d'épilepsie et la sévérité du syndrome de Rett (117). Le début des crises épileptiques semble se situer entre 2 et 5ans (118,119) .

Dans notre étude l'épilepsie est présente à une prévalence de 60% (3/5). Nous ne disposons pas de données concernant le début des crises épileptiques, mais l'âge des patientes chez qui on a retrouvé des antécédents d'épilepsie se situe entre 4 et 7ans. Les filles chez qui nous n'avons pas trouvé d'épilepsie sont âgées de 2 ans et 4ans. Une manifestation de l'épilepsie à un stade ultérieur de la maladie chez ces patientes est possible. L'épilepsie focalisée semble plus commune que les crises généralisées (120).

Les types de crises rapportés sont des crises généralisées tonico-cloniques, des crises partielles complexes, et des myoclonies, tandis que les crises d'absence et les clonies sont moins fréquentes (115).

5. Manifestations bucco-dentaires

Le bruxisme est présent dans 82% des cas selon une étude qui a porté sur les manifestations orales du syndrome de Rett. L'usure non physiologique des dents est retrouvée chez 71% des patientes, le bavage est décrit dans 29% des cas, des accès de protrusion linguales auraient une prévalence de 29%, la gingivite est présente chez 64% des patientes (121).

Certains troubles sont liés au traitement symptomatique du syndrome de Rett et d'autres sont rattachés aux comorbidités tel que l'activité épileptique ou les stéréotypies ramenant la main à la bouche (122).

Dans notre série le bruxisme est rapporté chez 2 patientes sur 5, les patientes Rett 2 et Rett 5. Elles sont âgées respectivement de 4 ans et 7ans. D'autres informations concernant l'état bucco-dentaire de nos patientes n'étaient pas disponibles. Devant les stéréotypies manuelles et le bruxisme ainsi que l'absence d'autonomie concernant l'hygiène chez les patientes Rett une surveillance rapprochée de l'hygiène bucco-dentaire est recommandée.

II. Examens paracliniques

1. Imagerie cérébrale

Une IRM cérébrale a été réalisée chez 4 de nos patientes, et par faute de moyens elle n'a pas été faite chez la patiente Rett2. Les IRM de nos patientes sont toutes revenues normales.

La principale anomalie morphologique cérébrale, selon les études d'images de résonance magnétique chez des cohortes de patientes Rett, est l'atrophie cérébrale. Cette atrophie touche préférentiellement la matière grise et est surtout observée au niveau du cortex frontal, la partie dorsale du pariétal et le noyau caudé. La progression de la myélinisation ne se fait pas avec l'âge. Le cortex occipital ne semble pas touché par cette atrophie. Aucune évidence de dégénérescence n'est rapportée par ces images (123,124).

Les lésions cérébrales étant un critère d'exclusion du syndrome de Rett, la réalisation d'une imagerie cérébrale en particulier une IRM s'avère être nécessaire puis appuyer le diagnostic.

2. EEG

L'EEG est un moyen diagnostique essentiel dans le syndrome de Rett, non pour assoir le diagnostic de la maladie mais pour poser le diagnostic d'une épilepsie et différencier les comportements d'origine épileptique des stéréotypies sans activité épileptogène. Selon une étude réalisée par Glaze et ses collègues, seulement le tiers des comportements rapportés par les parents comme étant des crises épileptiques sont en fait secondaires à des anomalies épileptiformes (117).

Certains troubles respiratoires tel que les apnées précédemment décrites ont été associés selon des auteurs à une anomalie électrique du cerveau, durant ces crises ventilatoires des ondes delta lentes de 1-4HZ apparaissent sur les tracés de l'EEG(125,126). De ce fait une corrélation EEG-vidéo permettrait de corréler les manifestations cliniques à l'activité cérébrale et poser le diagnostic d'épilepsie avec plus de précision.

Des anomalies de l'EEG inter critique ont été décrites. L'activité de base du cerveau montre initialement un ralentissement avec des ondes lentes en bitemporal particulièrement, des pointes au niveau de la région centro-rolandique sont observées aussi bien à l'état d'éveil qu'au sommeil. Ils apparaissent vers l'âge de 18 mois-3ans (118). L'apparition de ces manifestations au niveau du cortex moteur correspond au stade de régression motrice.

Une activité électrique épileptique apparaît à partir de 2-3ans. Tardivement on a noté une activité type delta pseudopériodique généralisée et une décharge multifocale périodique. Avant l'âge de 2ans l'activité électrique du cerveau est souvent normale mais on pourrait tout de même noter des ondes lentes au niveau occipital (127).

Dans notre échantillon l'EEG était normal chez une seule patiente (Rett4), cet EEG a été réalisé à l'âge de 2ans. A la lumière des données précédente la normalité de l'activité électrique du cerveau chez cette patiente pourrait être que temporaire liée à la précocité de la réalisation de l'examen. Une réévaluation tardive pourrait montrer des anomalies. Chez 2 de nos patientes (Rett5 et Rett2) l'EEG a révélé un tracé à ondes lentes localisées en fronto-pariétal. L'EEG de la patiente Rett3 montre des ondes delta amples généralisées. L'EEG de la patiente Rett1 révèle une activité épileptique au niveau frontal.

3. ECG

L'ECG montre souvent un intervalle QT long. Cette anomalie de l'activité électrique cardiaque a été proposée comme hypothèse expliquant la survenue de mort subite chez ces patientes (102,128). Le mécanisme physiopathologique de cette altération de la repolarisation ventriculaire n'est pas connu. Une étude menée sur 24 patientes Rett comparant le dosage plasmatique de l'hormone de croissance nerveuse chez le groupe de patientes ayant un QT long au groupe de patientes ayant un QT normal a conclu que les patientes ayant un QT long ont aussi une faible concentration plasmatique en hormone de croissance nerveuse (129).

Des arythmies cardiaques ont été décrites tel qu'une tachycardie ventriculaire, bloque sino-atrial, une bradycardie sinusale. Ces résultats étant statistiquement non significatifs, une association du syndrome de Rett à ces arythmies ne peut être retenue.

Nous n'avons pas retrouvé de tracé d'ECG dans nos dossiers. Le dépistage des anomalies de l'activité cardiaque pourrait orienter la prise en charge thérapeutique.

4. Radiologie osseuse

Devant la forte prévalence de la scoliose chez les patientes Rett particulièrement après l'âge de 11 ans, des radiographies rachidiennes seraient nécessaires pour calculer l'angle de Cobb et proposer une prise en charge adaptée.

Dans notre cohorte une radiographie du bassin a été réalisée chez une patiente (Rett5) présentant une boiterie. Comme précédemment mentionné, une subluxation de la hanche pourrait être retrouvée chez les patientes Rett assez fréquemment, devant toute suspicion clinique une radiographie du bassin devrait être demandée.

5. Ostéodensitométrie

Selon le consensus internationale de 2016 pour la prise en charge des troubles osseux , une ostéodensitométrie initiale est recommandée puis une réévaluation à une certaine fréquence en fonction du risque clinique(130).

III. Evolution

Le syndrome de Rett présente un profil évolutif particulier. Les éléments cliniques précédemment décrits apparaissent en général selon une chronologie rapportée par Hagberg et al, ces symptômes évoluent avec l'âge des patientes. Cette évolution peut être progressive ou régressive.

Hagberg a décrit 4 stades à la maladie(131).

- **Stade I :** Début entre 6 et 18 mois
 - Arrêt ou stagnation du développement psychomoteur
 - Délégation de la croissance du périmètre crânien
 - Diminution de l'intérêt pour les jeux et retrait psychique

- **Stade II :** Entre 1 et 4 ans
 - Stéréotypies manuelles
 - Perte du langage acquis et de l'utilisation des mains
 - Détérioration du comportement
 - Epilepsie (15%)

- **Stade III :** Entre 2 et 10 ans
 - Stabilisation apparente
 - Stéréotypies manuelles caractéristiques
 - Apraxie/dyspraxie de la main proéminentes
 - Régression motrice lente avec ataxie, spasticité
 - Epilepsie chez la majorité des patientes

- **Stade IV : Détérioration de la motricité**
 - Syndrome extrapyramidal marqué
 - Scoliose, amyotrophie
 - Retard de croissance
 - Amélioration du contact visuel
 - Troubles trophiques
 - Epilepsie moins sévère

Nous n'avons vu aucune patiente au stade I de la maladie. La patiente Rett4 a été vue au stade II de la maladie, elle ne présente pas une apraxie de la main mais cette patiente a été vue à quelques mois du début des symptômes il se peut que la perte d'utilisation des mains soit survenu plus tardivement.

Les patientes Rett1, Rett2, Rett3, Rett5 ont été vu au stade III de la maladie. Chez ces patientes l'ensemble des signes cliniques classiques sont retrouvés. Une stabilisation de l'évolution de la maladie après la phase de régression est décrite chez la patiente Rett 2.

Etant donné que nos patientes ont été vu à un moment précis et que nous n'avons pas les données précises concernant leur état ultérieur il est difficile d'évaluer avec précision le profil évolutif. Aucune patiente n'est âgée de plus de 9 ans ce qui pourrait expliquer que certains signes comme la scoliose ou le retard de croissance n'ont pas été retrouvées chez elles.

IV. Critères diagnostique

Le syndrome de Rett est une entité clinique qui repose sur l'association de caractéristiques cliniques coexistences chez le même patient avec une séquence d'évolution spécifique et l'exclusion de certains diagnostics différentiels.

Ces critères ont été définis par Hagberg et al dans les années 80 pour le Rett typique (Annexe1) et puis ajustés durant les années 90 pour inclure le Rett atypique. Ils ont par la suite été révisés en 2010(1).

Il faudrait considérer le syndrome de Rett devant une diminution du périmètre crânien post natal associée à des signes spécifiques.

Les critères diagnostiques validés en 2010 sont :

- **Rett typique :** Présence de tous les critères essentiels
Absence de tous les critères d'exclusions
Phase de régression puis de stabilisation
- **Rett atypique :** Présence de 2/4 des critères essentiels
Absence de tous les critères d'exclusion
Phase de régression puis de stabilisation
Présence d'au moins 5/11 des critères accessoires.

Tableau 5 : Critères diagnostiques du syndrome de Rett révisés en 2010

Critères essentiels	Critères accessoires
1-Perte de l'utilisation volontaire des mains partielle ou totale	1-Troubles ventilatoires
2-Stéréotypies manuelles caractéristiques tel que torsion ou émiettement	2-Troubles du Sommeil
3-Perte du langage oral acquis partielle ou totale	3-Retard de croissance
4-troubles de la marche : Instable ou absence de capacité	4-Bruxisme pendant l'éveil
	5-Scoliose
	6-Troubles du tonus
Critères d'exclusion	
Lésions cérébrales d'origine pré ou post natal	7-Mains et pieds hypotrophiques
Trouble métabolique	8-Diminution de la sensibilité à la douleur
Maladie neurodégénérative	9-Troubles vasomoteurs
Développement anormal pendant les 6 premiers mois	10-Communication intense par le regard
	11-Rires et pleurs inexplicables

Les signes accessoires sont des signes souvent transitoires qui ne sont pas forcément présents lors de la consultation et peuvent ne pas être rapportés par les parents si ils ne sont pas très évidents. De plus ces manifestations sont plus prévalentes avec l'âge. De ce fait assembler les 5 critères pour le diagnostic du Rett atypique peut être délicat. Chez les plus jeunes qui présentent minimum 2 critères majeurs et aucun critère d'exclusion sans avoir les 5 critères mineurs nécessaires on parle de Rett atypique probable. Une réévaluation permettrait d'affirmer le diagnostic en évaluant le tableau clinique complet et le profil évolutif.

Dans notre cohorte nous avons inclus toute patiente qui ne présente pas de critère d'exclusion et qui présente au moins 2 critères majeurs. Selon les données cliniques dont nous disposons 3 patientes sur 5 manifestent un syndrome de Rett typique. Les 2 autres patientes Rett4 et Rett1 seront classés Rett atypique probable.

V. Diagnostic moléculaire

Plusieurs approches de diagnostic moléculaire sont possibles selon les moyens et technologies disponibles.

1-Le séquençage des 4 exons et des sites d'épissage par Sanger ou NGS est le moyen de diagnostic moléculaire utilisé par la majorité des laboratoires. Initialement le séquençage de l'exon 1 n'était pas inclus dans le screening des mutations du MECP2 car on le croyait non codant, après la découverte de l'isoforme MECP2e1 son séquençage reste controversé compte tenu de la faible prévalence des mutations au niveau de l'exon1, le séquençage de l'exon 1 est particulièrement considéré chez les patientes qui présentent un phénotype Rett classique chez qui une recherche de mutation au niveau des autres exons s'est avérée négative. Le séquençage permet la détection des mutations ponctuelles de délétion, insertion ou transition.

1- La MLPA pour détecter les grands réarrangements de délétion ou insertion, qui représentent 5 à 10% de l'ensemble des mutations), ou encore la PCR quantitative (qPCR).

2- SNG d'exome ou de panels de régression psychomotrice(47).

3- Recherche ciblée de mutation du hot-spot par PCR-Séquençage Sanger.

Une étude menée par Philippe et ses collègues publiée en 2006 portant sur 424 filles Rett en France conclue que la prévalence de mutations au niveau de l'exon 4 est de 90,8%(5).

Le protocole de diagnostic moléculaire du syndrome de Rett selon le département de génétique médicale à l'INH est le séquençage premier de l'exon4. Le screening de l'exon 4 se fait par Séquençage Sanger. Cette stratégie a permis de retrouver une mutation chez 4 de nos patientes. Chez la patientes Rett 5 un séquençage d'exome par Panel réalisé à l'étranger a permis d'identifier la mutation au niveau du site d'épissage de l'exon 1. Une mutation de l'exon 1 n'est retrouvée que dans 0,5% des cas selon l'étude de Philippe et ses collègues que nous avons cité plus en haut(5).

Le choix du séquençage du Hotspot soit de l'exon 4 comme examen de 1^{ère} intention pour le diagnostic moléculaire du syndrome de Rett réduit le coût de l'examen et permettrait de détecter une grande partie des mutations. Selon cette étude la pertinence de ce test diagnostique serait de 80%.

Afin d'évaluer le réel apport de cette stratégie en terme de cout de santé des études portant sur un échantillon plus grand seraient nécessaires.

VI. Diagnostics différentiels

1. Clinique

-Les syndromes apparentés au Rett :

Les deux syndromes ci-dessous étaient initialement considérés des variants du Rett atypique. Dernièrement les auteurs les considèrent plus comme des apparentés au Rett qui présentent avec celui-ci des similitudes mais qui sont des maladies à part entières.

Le syndrome CDKL5 :c'est une encéphalopathie épileptique dominante liée à l'X. Durant l'année qui a suivi la découverte du gène responsable *CDKL5* les études publiés le considéraient comme une variante du Rett mais à l'époque les cas était peu nombreux et isolés, c'était la variante avec épilepsie précoce.

Tardivement en 2003 une étude compilant des données portant sur un large échantillon a montré que les mutations du *CDKL5* donnaient un syndrome différent et que la majorité des

patients porteurs de la mutation ne répondent pas aux critères diagnostiques de Neul 2010 (132,133).

C'est une maladie avec évolution particulière: une épilepsie précoce de type tonico-clonique et un EEG subnormal, suivie d'un syndrome de West puis une épilepsie myoclonique. Les patients présentent un trouble neurodéveloppementale mais la régression est rare. Ils manifestent également des stéréotypies, une utilisation partielle des mains est observée chez plus de la moitié des filles. L'examen physique retrouve presque toujours une hypotonie, ainsi qu'un déficit visuel d'origine cortical et un nystagmus rotatoire et horizontal. D'autre part la décélération de croissance du périmètre crânien est retrouvée dans moins de 11% des cas. Des dysmorphies faciales ont été aussi rapportées(134).

Certains cas de mutation du CDKL5 peuvent être plus chevauchant avec un tableau de Rett. Devant un patient présentant un syndrome de Rett atypique probable surtout en cas d'épilepsie précoce et chez qui l'étude du *MECP2* revient négative il serait recommandé de rechercher une mutation *CDKL5*.

Le syndrome FOXG1 : Il s'agit d'une encéphalopathie congénitale, autosomique dominante touchant les filles et les garçons de façon égale. Décrite au début comme étant un syndrome de Rett congénital. Il se caractérise par une microcéphalie sévère et post natale précoce à 3 mois, une hypotonie axiale sévère, des stéréotypies manuelles dans 75%-90% des cas, des troubles du comportement assez fréquents, et une épilepsie vers l'âge de 2ans et une éso ou exotropie précoce. L'imagerie cérébrale est caractéristique elle peut montrer une agénésie du corps calleux, une anomalie de la gyration corticale et un retard de myélinisation qui se corrige à l'âge de 3ans (135). L'encéphalopathie au cours du syndrome FOXG1 est plus sévère que lors du syndrome de Rett. L'absence de marche et surtout les mouvements anormaux dyskinétiques avec hyperkinésie sont les principaux symptômes différenciant les syndromes FOXG1 et MECP2. L'importance de la microcéphalie, la précocité de son installation à partir de l'âge de 3 mois ainsi que l'association à une dysgénésie calleuse sont également des signes orientant vers un syndrome FOXG1.

-Le syndrome d'Angelman : c'est une maladie génétique neurodéveloppementale. Il est caractérisé par un trouble de la locomotion, un handicap intellectuel, une altération du

langage, des traits autistiques, une hyperactivité, une épilepsie ainsi qu'une microcéphalie. Les troubles du comportement au cours du syndrome d'Angelman sont une attitude joviale et des rires facilement provoqués. Un retard des acquisitions psychomotrices est observé dans les 6 premiers mois de vie mais le tableau complet du syndrome d'Angelman se constitue vers l'âge de 1an. L'origine génétique est une anomalie de la méthylation de la région 15q11-q13 le plus souvent. Il existe divers mécanismes soit une délétion maternelle au niveau de cette région, une disomie d'origine paternelle, un défaut d'empreinte ou une mutation du gène *UBE3A*. L'anomalie génétique reste non identifiée dans 10% des cas(136). Le diagnostic moléculaire commence par une Méthyl PCR de la région 15q11-q13 à la recherche d'une anomalie d'empreinte parentale qui présente 80% des cas, si cet examen revient normal une recherche de mutation *UBE3A* est effectuée. Si la Méthyl PCR est positive une FISH à la recherche de micro délétion de la région concernée est réalisée (qui est le mécanisme le plus fréquent)(137).

Dans notre série de cas nous avons recruté 2 patientes (Rett1 et Rett2) qui avaient initialement été adressées pour suspicion de syndrome d'Angelman, les deux patientes en cause ne présentaient pas de retrait social. Une méthyl PCR a été réalisé chez les deux et était négative avant d'évoquer le syndrome de Rett et séquencer l'exon4.

2. Moléculaire

Une mutation du gène *MECP2* n'est pas toujours synonyme de Rett. Le syndrome de Rett est une entité clinique qui correspond à des critères diagnostiques bien définis, une mutation du gène *MECP2* pourrait induire des phénotypes cliniques divers :

- Handicap mental léger chez les filles
- Encéphalopathie néonatale chez les garçons
- Troubles psychiatriques, et retard mental lié à l'X chez les filles et les garçons(138).

Pronostic et survie

Les filles avec un syndrome de Rett vivent jusqu'à l'âge adulte. Selon l'étude d'Anderson portant sur une cohorte de 396 filles Rett d'âge médian de 25ans, 77,6% survivent jusqu'à l'âge de 20 ans, la survie à 25 ans est estimée à 71,5%, et 59,8% de cette cohorte ont survécu jusqu'à l'âge de 37 ans (84). L'âge médian du décès est de 20-25 ans selon les études, variant entre 5 et 60 ans (139,140). Le taux de mortalité au sein de la population de filles Rett est de 1,2% par année. La mort subite survient dans un quart des cas (141). Une cause cardiaque et les troubles respiratoires ont été rapportés comme cause de décès soudain chez ces patientes (102,128).

Les principales causes de décès rapportées selon deux cohortes une Australienne et une autre Suédoise sont les pneumopathies pour la première et la mort subite durant le sommeil pour la deuxième. Les autres causes de décès décrites sont la mort subite inattendue dans un contexte d'épilepsie, la rupture gastrique, les arythmies cardiaques et les complications liées au traitement (139,140).

L'arthrodèse dans la prise en charge des scolioses est associée à une réduction de la mortalité et une amélioration respiratoire. La gastrostomie est associée à une reprise pondérale (114). Une prise en charge adaptée des comorbidités aurait un impact sur la réduction de la morbi-mortalité et l'amélioration du pronostic.

A notre connaissance peu d'articles dans nos contrées ont été publiés. L'absence d'un registre national pour le syndrome de Rett et la faible prévalence de la maladie rendent une évaluation du pronostic et des causes de mortalités dans notre population très difficile.

Une étude épidémiologique de la survie et des causes de décès chez les patientes Rett au Maroc aurait un intérêt dans l'identification des problèmes de prise en charge afin déterminer les champs d'intervention.

Conseil génétique

Lors de la consultation de conseil génétique, toutes les situations possibles sont envisagées et expliquées aux parents. Des informations actualisées et complètes sur le syndrome de Rett sont données aux parents, afin qu'ils puissent prendre une décision libre, éclairée et neutre.

La quasi-totalité des patientes Rett sont des cas isolés sans antécédents familiaux de cas similaires. Il s'agit donc d'une situation unique d'une mutation récente arrivée de novo chez l'enfant atteint. Une analyse génétique des parents permet de confirmer le caractère nouveau de la mutation. Les cas familiaux avec mutation retrouvée chez la mère restent exceptionnels. Cette situation a été rapporté par des études de cas Rett familiaux avec une mère phénotypiquement saine mais chez qui une mutation *MECP2* a été retrouvée avec une inactivation biaisée du chromosome X inactivant préférentiellement l'allèle muté (44). Une récurrence de la mutation au sein d'une même famille avec un diagnostic moléculaire chez les parents revenu négatif pourrait s'expliquer par un mosaïsme germlinal chez l'un des parents.

Lorsqu'une mutation *MECP2* est de novo chez une patiente le risque de récurrence est très faible sauf mosaïsme gonadique. Le conseil génétique est globalement rassurant, le risque de récurrence est celui de la population générale. Les parents s'ils le souhaitent peuvent recourir à un diagnostic anténatal.

Dans le cas où il existe des un cas similaire de Rett dans la fratrie ou une encéphalopathie sévère chez un frère le cas de mosaïsme germlinal devrait être considéré. Un diagnostic prénatal par amniocentèse lors de la prochaine grossesse peut être proposé pour rassurer les parents si leur enfant est indemne ou les préparer.

Un diagnostic préimplantatoire pour la grossesse ultérieure peut être envisagé si les parents le souhaitent.

Pour la situation exceptionnelle où la mère est porteuse de mutation somatique avec un phénotype sain, le risque de récurrence est de 50% comme toute maladie dominante. Un diagnostic préimplantatoire ou prénatal est conseillé.

Concernant la fratrie indemne d'une patiente Rett, sauf cas familiaux, ils sont non porteurs de la mutation à priori et donc ne présentent pas de risque de transmission à leur descendance. En cas de mutation retrouvée chez la mère de l'enfant atteint une analyse génétique chez les tantes maternelles de l'enfant devrait être proposée. Excepté cette situation le risque d'avoir un enfant atteint chez les oncles et tantes est celui de la population générale.

Prise en charge

Jusqu'au jour d'aujourd'hui aucun traitement étiologique spécifique pour le syndrome de Rett n'est connu. Dans ce chapitre nous allons discuter la prise en charge conventionnelle pour les patientes Rett ainsi que les perspectives thérapeutiques en énonçant brièvement les essais cliniques en cours. Les patientes vues en consultation de génétique au DGM de l'INH une fois le diagnostic établi et le conseil génétique fait sont adressées pour un suivi avec leur pédiatre. De ce fait nous ne disposons pas de données nécessaires pour analyser leur évolution après traitement ni pour évaluer la prise en charge de nos patientes.

I. Prise en charge conventionnelle

Le traitement conventionnel consiste en une prise en charge des comorbidités qui accompagnent le syndrome de Rett ainsi que l'amélioration de la qualité de vie.

1. Motricité

L'amélioration de la motricité repose sur la kinésithérapie active et passive complétée par la psychomotricité.

La stratégie de rééducation doit être adaptée à chaque patiente, en analysant les facteurs intervenant avec le mouvement et ceux causant des déformations. Le but du traitement doit inclure ces objectifs :

- Développer ou maintenir la locomotion
- Prévenir et réduire les déformations
- Réduire l'inconfort et l'irritabilité
- Améliorer l'indépendance (142).

La balnéothérapie permet elle aussi de favoriser le mouvement et la posture en limitant l'effet de la pesanteur.

2. Troubles osseux

➤ *L'Ostéoporose*

Selon les recommandations internationales émises en 2016 pour la prise en charge des troubles osseux, l'augmentation de l'activité physique la supplémentation en calcium et en vitamine D sont des approches systématique pour favoriser le métabolisme osseux chez les filles Rett. Si il y'a un risque avéré d'ostéoporose selon les critères ISCD (International Society for Clinical Densitometry) l'utilisation des biphosphonates est recommandée(130).

➤ *La scoliose*

La prise en charge de la Scoliose doit tenir compte de l'état osseux, de l'état nutritionnel et de la posture. Selon le consensus d'experts, la chirurgie est recommandée devant un angle de Cobb entre 40 et 50. Cette chirurgie doit s'intégrer dans une prise en charge multidisciplinaire avec des spécialistes de l'anesthésie pour un bon contrôle de la douleur et des crises épileptiques. Une mobilisation précoce doit être préconisée(113).

3. Nutrition et comorbidités digestives

Devant le retard de croissance observée chez les filles Rett, un suivi de routine de la croissance est indispensable afin de déterminer la sévérité des problèmes nutritionnels . Une prise en charge nutritionnelle active est recommandée afin de donner des chances maximales d'atteindre le meilleur objectif de croissance.

L'orthophonie en rééducation de l'oralité a pour but de réduire l'hypersensibilité autour de la bouche à l'origine d'un réflexe nauséux et de lutter contre les fausses routes. Une gastrostomie peut être indiquée si il y'a un risque de pneumopathie de déglutition/fausse route ou si la courbe de croissance est très ralenti malgré un régime nutritionnel adapté ou si le temps des repas est trop prolongé(143).

Devant les troubles du transit, les laxatifs sont souvent nécessaires chez ces patientes dans près de la moitié des cas selon les études. Le recours aux compléments alimentaires est aussi fréquent(144).

Devant un reflux gastro œsophagien les anti-H2 sont indiqués en premier si échec de ceux-ci les IPP peuvent être prescrits. Des recherches ont associé l'utilisation des IPP aux fractures chez les femmes en post ménopause. Devant la fragilité osseuse des patientes Rett ce risque est plus élevé un monitoring rapproché de la densité osseuse et de la vitamine D peuvent être bénéfiques chez les patientes sous ce traitement(145).

4. Épilepsie

Actuellement il n'existe pas de recommandations internationales. Le choix du médicament de première intention dépend du type de crise. Néanmoins le valproate de sodium est le médicament le plus rapporté dans les études comme étant fréquemment utilisé en première intention (146). Le choix de l'antiépileptique doit tenir compte du risque augmenté d'ostéopénie qui est majoré en cas d'utilisation de la lamotrigine, le topiramate, le vigabatrin et la carbamazépine (147).

Devant la sévérité et la résistance des crises épileptiques chez les patientes Rett une association de plusieurs molécules peut être nécessaire. Deux études celle de Kranjc et ses collègues ainsi que celle de Jian et ses collègues ont rapportés la nécessité d'associer 3 ou plus anticonvulsivants pour contrôler les symptômes à des taux respectifs de 18,5% et 19% (148,149).

Le dosage des antiépileptiques n'est pas systématique, en revanche il peut être utile en cas d'aggravation des crises afin d'ajuster les doses, ou en cas de signes cliniques anormaux suggérant un surdosage (146).

La diète cétogénique a été rapportée comme probablement efficace en réduisant l'incidence des crises épileptiques ainsi qu'en terme d'amélioration de la communication et des troubles du comportement, et ce dans 3 études différentes (150–152).

La stimulation du nerf vague a été rapportée chez une dizaine de patientes. À 12 mois de l'implantation, 6/10 parents rapportent une diminution de la fréquence des crises de 50%, et 2/10 une diminution de 25-30% avec une réduction de leur durée et de leur intensité associée à une amélioration du contact visuel et une diminution des stéréotypies (153).

5. Communication et langage

Le but est de maintenir et développer une communication non verbale. Le travail de l'orthophoniste s'axe sur la compréhension et l'expression par le moyen de la communication alternative et augmentée (CAA) qui se base sur les signes, les expressions faciales et corporelles et les images de symboles. Les aides techniques à la communication ont montré des bénéfices quant à l'amélioration de la communication chez les patientes Rett (154).

Améliorer la communication chez ces patients permettrait de réduire la frustration et l'anxiété en permettant à ceux-ci d'exprimer leurs besoins.

Des études évaluant les moyens oculométriques qui se basent sur la fixation oculaire ont montré leur bénéfices (155).

Dernièrement des articles sur la musicothérapie ont été publiés. Une étude cas-témoin portant sur 24 familles montre l'apport de cette thérapie en terme de communication, d'interaction sociale et de contact visuel (156).

6. Troubles du comportement

Tout trouble du comportement doit d'abord impliquer la recherche attentive d'une douleur et de sa cause. L'approche d'un trouble du comportement doit être pluridisciplinaire. Des évaluations psychologiques +/- psychiatriques permettent d'adapter la prise en charge individuelle.

7. Stéréotypies

L'utilisation d'attelle du coude a permis de réduire les stéréotypies selon plusieurs études. Ceci aurait eu pour effet une stimulation de la socialisation et une augmentation de l'interaction avec l'environnement ainsi qu'une diminution des mouvements main-bouche (157),(158).

8. Atteinte respiratoire

Les infections respiratoires sont fréquentes au cours du syndrome de Rett initialement secondaires aux fausses routes (159). La lutte contre le reflux et les fausses routes constitue la pierre angulaire en terme de prévention des pneumopathies. La vaccination contre le pneumocoque et la grippe saisonnière est indiquée (160).

9. Troubles du sommeil

La prise en charge des troubles du sommeil chez les enfants atteints de maladies neurodéveloppementales repose initialement sur une bonne hygiène du sommeil. Si échec de celle-ci un traitement médicamenteux peut être proposé (161). Parmi les molécules utilisées on retrouve celles spécifiques du sommeil tel que la mélatonine et la chloral hydrate, et d'autres non spécifiques tel que les antiépileptiques (103).

Un suivi pluridisciplinaire est crucial afin d'optimiser une prise en charge adéquate des filles Rett. Les associations de patients peuvent être de bons conseils et ont toute leur place pour aider à l'accompagnement des familles et les soutenir. Un accompagnement psychologique peut être proposé à la famille si elle en ressent le besoin.

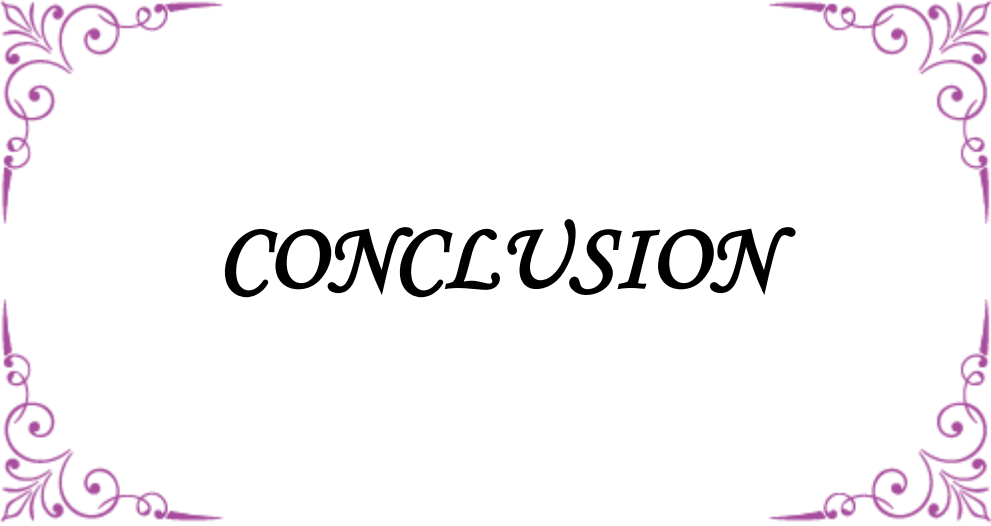
L'Association Marocaine du Syndrome de Rett (Annexe 5) reçoit les familles de patientes orientées par les pédiatres venant des différentes régions du pays. Cette association a pour rôle de fournir plus d'explications aux parents, de les rassurer, les éduquer quant à la manière de gérer la maladie et aussi les orienter vers les professionnels de soins. Parmi les activités de cette association la réalisation de formations spécialisées initialement pour les parents et les aides des patients axées en particulier sur la communication et la gestion des troubles du comportement, ainsi que la sensibilisation du grand public et des professionnelles de la santé sur le syndrome de Rett. A noter que plusieurs familles Rett au Maroc sont incapables de faire face à la prise en charge lourde de cette maladie qui par conséquent reste défailante.

II. Perspectives thérapeutiques

La compréhension du mécanisme d'action de la protéine MECP2, l'identification de ces cibles ainsi que la disponibilité de cellules modèles mutées ont contribué aux progrès concernant de nouvelles thérapies.

Des stratégies axées sur la restauration de la fonction du MECP2 au niveau du système nerveux central ont montré des résultats prometteurs en reversant les symptômes chez des souris mutées. Ces stratégies impliquent des techniques de transfert génétique ou substitution de protéine, mais elles présentent un défi de contrôle de la quantité d'expression du MECP2 au niveau de la cellule. Une surexpression du MECP2 pourrait induire des symptômes relatifs à ceci. D'autres études ont agi sur la réactivation de l'allèle *MECP2* sauvage au niveau de l'*X* inactivé (162).

D'autres stratégies pharmacologiques sont axées plutôt sur le mécanisme neurobiologique du syndrome de Rett, en utilisant des molécules ayant déjà l'AMM pour d'autres indications. En effet plusieurs molécules utilisées chez des souris mutées ont montré leur efficacité et sont actuellement à la phase d'essai clinique. Ces molécules peuvent être divisées en deux catégories celles qui ciblent les neurotransmetteurs des circuits altérés lors du syndrome de Rett initialement GABA et glutamate, et celles qui agissent sur la croissance et le métabolisme cellulaire (162).

The word *CONCLUSION* is centered on the page. It is surrounded by four decorative purple corner ornaments, one in each corner, forming a rectangular frame around the text.

CONCLUSION

Le syndrome de Rett est une entité clinique rassemblant des symptômes non spécifiques, caractérisé par une dynamique d'évolution spécifique. Les critères diagnostiques en vigueur semblent restrictifs pour les patients de plus jeune âge.

Les diagnostics différentiels de ce syndrome représentent un spectre de maladies qui partagent des signes cliniques à degrés variable et présentent une évolution différente. Le diagnostic moléculaire repose sur la recherche de mutation *MECP2*, cette dernière n'est pas synonyme de syndrome de Rett qui est défini cliniquement, d'autres tableaux cliniques peuvent résulter de cette mutation. Néanmoins la mutation *MECP2* est retrouvée chez la quasi-totalité des patientes Rett typique et chez une grande proportion des patientes Rett atypique. Des hot-spots ont été identifiés pour le *MECP2*, plusieurs études ont décrit une prévalence élevée de la mutation au niveau de l'exon 4.

Des études longitudinales portant sur des échantillons plus larges permettraient de déterminer l'évolution de cette maladie au sein de notre population, d'estimer l'espérance de vie de ces patientes et d'identifier les principales cause de morbi-mortalité afin de déterminer les principaux champs d'intervention. Des études moléculaires multicentriques permettrait d'évaluer le réel apport du séquençage de l'exon 4 en 1^{ère} intention comme stratégie diagnostique avec un bon rapport coût-bénéfice.

Des bases de données du syndrome de Rett existent mais la création d'un registre marocain du syndrome de Rett; après concertation entre généticiens et neuropédiatres en attribuant un numéro de référence unique à chaque patient et en rassemblant l'ensemble des données cliniques, moléculaire et thérapeutique pourrait s'avérer très utile. Au terme de ce travail, nous allons proposer une fiche clinique de suivi des patientes Rett (Annexe 4).



ANNEXES



ANNEXE 1 : Critères diagnostiques Hagberg 1983

Critères diagnostiques primaires :

- la normalité de la période anténatale et de la période périnatale ;
- la normalité du périmètre crânien à la naissance ;
- la normalité (au moins en apparence) du développement initial ;
- une décélération de la croissance du périmètre crânien entre 5 mois et 4 ans ;
- une perte progressive des aptitudes manuelles ;
- une perte des facultés de communication affectant le langage verbal, mais aussi la communication interpersonnelle au sens plus large ;
- des activités stéréotypées des mains comme les mouvements de lavage des mains, de frottement des doigts, de torsion, de tapotement à la hauteur de la poitrine ou de la bouche ;
- la perte de l'utilisation volontaire des mains entre 6 et 30 mois ;
- l'apparition d'une démarche chancelante avec les jambes écartées. Puis, l'apraxie de la marche augmente, la rendant progressivement difficile et parfois impossible.

Critères diagnostiques secondaires :

- les troubles respiratoires avec des arrêts respiratoires, des épisodes d'hyperventilation, des soupirs marqués, des apnées ou de l'aérophagie ;
- des anomalies particulières de l'électroencéphalogramme ;
- des crises d'épilepsie ;
- de la spasticité et de la dystonie ;
- une mauvaise régulation thermique des extrémités ;
- le développement d'une cypho-scoliose ;
- un retard de croissance staturo-pondérale ;
- des petits pieds ...

ANNEXE 2 : Tableau d'exploitation

Les données colligées à partir des dossiers des patients ont été regroupées dans le tableau d'exploitation ci-dessous :

Nom/Prénom	
Numéro de dossier	
Age de début	
Age de diagnostic	
Médecin référant	
Données familiales	
cosanguinité	
cas similaires	
Age maternel	
Age paternel	
Origine	
Clinique	
<i>Critères primaires</i>	
microcéphalie acquise	
apraxie des mains	
Stéréotypies manuelles	
Troubles de communication et retrait social	
perte du langage acquis	
Altération de la locomotion	
Régression psychomotrice	
<i>Critères secondaires</i>	
Troubles respiratoires	
Bruxisme	
Epilepsie	
troubles du sommeil	
scoliose	
retard de croissance	
mains et pieds petits et froids	
rires et pleurs inexpliqués	
troubles vasomoteurs	
Paraclinique	
Biologie	
IRM	
EEG	
Etude génétique	
Méthyl PCR pour Angelman ou autre	
technique diagnostique	
mutation MECP2 en cADN	
mutation MECP2 en protéine	
Exon	

ANNEXE 3 : Scores de sévérité

Plusieurs scores de sévérité ont été utilisés pour évaluer la sévérité du syndrome de Rett chez les patientes atteintes. Certains scores sont spécifiques évaluant une fonction particulière.

1. Le RSGMS (Rett syndrome Gross Motor Scale) a été validé en 2016 par Downs et al (163). Ce score évalue des fonctions réparties en trois items :
 - Capacité de s'asseoir : Par terre, sur une chaise, sur un tabouret
 - Capacité de se tenir debout et de marcher : 3 secondes, 10 secondes, 20 secondes, passer de la position assise à la position debout, 10 pas en avant, contourner un obstacle, tourner à 180 degré.
 - Challenge : se lever de la terre, dépasser un obstacle, marcher en pente, faire une course.
2. Le RSBQ (Rett syndrome Behaviour Questionnaire) comprend une checklist de 42 questions réparties en 8 items(164) :
 - Humeur générale
 - Problèmes respiratoires
 - Comportement des mains
 - Mouvements répétitifs du visage
 - Balancement du tronc
 - Comportement nocturne
 - Anxiété et frayeur
 - Capacité à marcher et se tenir debout

Chaque comportement est noté de 0 à 2 selon qu'il soit absent, rarement présent ou souvent présent.

3. Les échelles d'évaluations plus générales ont été proposées. Tel que l'échelle de sévérité globale CSS (Clinical Severity Ccore), elle a été utilisée en 2010 par Percy et al pour évaluer plus de 1000 filles Rett afin de faire la corrélation génotype-phénotype (165). Les symptômes sont évalués sur échelle Likert de 0-4 ou 0-5, les symptômes sont regroupés sous les items suivant :

- Age de début de la régression (1-5)
- Statut de croissance somatique et périmètre crânien (0-8)
- Fonction motrice (0-19)
- Communication (0-9)
- Signes neurologiques et comportements (0-17)

Les sous-scores sont additionnés pour un score total de 1-58.

4. Une échelle de sévérité simplifiée a été proposée en 2009. Les informations portent sur 6 signes caractéristiques du Rett(166).

Nous allons regrouper dans le tableau qui suit les symptômes à évaluer et comment les quantifier selon ce score. Ce score (Echelle de sévérité simplifié) plutôt simple pourrait être utilisé dans la pratique courante par les pédiatres afin de rendre une corrélation génotype-phénotype possible. Chaque symptôme est coté de 0 à 2 avec un score maximal de 18.

Symptômes	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Capacité à maintenir une position assise	Normale	Diminuée	Perdue	Jamais acquise
Utilisation des mains	Normale	Réduite	Perdue	Jamais acquise
Langage	Normal	Absent	Quelques mots	Jamais acquis
Epilepsie	Absente	Contrôlée	Non contrôlée	Etat de mal épileptique
Scoliose	Absente	Légère	Sévère	Sévère opérée

ANNEXE 4 : Fiche-Rett

Partie destinée au pédiatre :

Numéro de référence :

Evolution des signes cliniques	Consultation 1	Consultation 2	Consultation 3	Consultation 4
Age Sexe				
Stéréotypies Types				
Apraxie des mains				
Troubles motricité				
Microcéphalie acquise				
Troubles du langage et Communication				
Epilepsie Type de crises				
Troubles Digestifs Type de troubles				
Troubles respiratoires Apnée ou autre				
Troubles du sommeil				
Troubles de l'humeur	(Préciser le type)			
Troubles du comportement	(Préciser le type)			
Retard de croissance Fracture				
Scoliose Luxation hanche				
Bruxisme (troubles bucco-dentaires)				
Score de sévérité simplifié				
Complications				

Bilan paraclinique				
IRM cérébrale				
EEG				
ECG				
ODM				
Radio du Rachis	(Angle de Cobb)			
Polysomnographie				

PEC Thérapeutique	Consultation 1	Consultation 2	Consultation 3	Consultation 4
Antiépileptiques Molécule Contrôle des crises				
TTT des sp digestifs Laxatifs Ipp/Anti H2 Gastrostomie				
TTT des tr du sommeil Hygiène TTT pharmacologique				
Vit D et Ca ⁺⁺				
Psychomotricité et rééducation				
Orthophonie (Mode de communication)				
Pec des troubles du comportement				
Autres Thérapies				
Pec nutritionnelle Apport calorique Compléments				
Pec de la scoliose Corset Chirurgie				

X : Moment d'apparition d'un signe clinique, réalisation d'un bilan, initiation d'un traitement.

+ : Aggravation du signe clinique.

0 : Stabilisation du signe clinique.

- : Amélioration du signe clinique.

Partie destinée au médecin généticien

Numéro de référence :

Enquête familiale Cas similaires de Rett Cas de RPM sévère ou autisme	
Date du prélèvement	
Test moléculaire réalisé en premier	
Test moléculaire réalisé en 2 ^{ème} intention (si nécessaire)	
Localisation de la mutation (Exons, site d'épissage)	
Mutation <i>MECP2</i> en c.ADN	
Mutation <i>MECP2</i> en Protéine	
Analyse d'autres gènes (si réalisé)	
Recherche de mutation <i>MECP2</i> chez les parents	
Récurrence de la mutation	

ANNEXE 5 : Données utiles pour les parents

1-Coordonnées de l'Association Marocaine du Syndrome de Rett :

Page Facebook : Association Marocaine Du Syndrome De RETT الجمعية المغربية لمتلازمة ريت

Email : ams.rett@gmail.com

2- Jeux Gratuits Eye-tracking :

‘‘Ces jeux permettent la diversion de l'enfant mais aussi entraîner son regard afin de lui offrir la possibilité d'acquérir des interactions plus complexes.’’

<http://gazeplay.net/>



RESUMES



Résumé

Titre : Diagnostic clinique et moléculaire du syndrome de Rett : A propos de 5 cas

Auteur : Nouha BENNOUNA

Directrice de thèse : Professeur Ilham RATBI

Mots clés : Syndrome de Rett, MECP2, Clinique, Mutation, Diagnostic moléculaire, Maroc.

Introduction : Le syndrome de Rett est une maladie génétique dominante liée à l’X. La maladie a une évolution caractéristique, marquée par une régression psychomotrice rapide. Le syndrome de Rett est en rapport avec une mutation du gène *MeCP2*.

Matériel et méthodes : Notre travail consiste en une étude rétrospective mono-centrique, portant sur une série de patientes référées au Département de génétique médicale de l’Institut National d’Hygiène à Rabat pour suspicion de syndrome de Rett. Les critères d’inclusion des patientes étaient la présence d’au moins deux signes cliniques majeurs selon les critères diagnostiques révisés en 2010 du syndrome de Rett. La stratégie de diagnostic moléculaire a consisté en la recherche de mutation au niveau de l’exon 4 du gène *MECP2* (hot-spot, 90,8% des mutations) par PCR-séquençage en première intention, complétée si besoin par un séquençage des 3 autres exons.

Résultats : Nous avons inclus dans l’étude 5 patients tous de sexe féminin, d’âge moyen de 6,1ans, d’origine ubiquitaire. Une association d’au moins 3 des 4 critères majeurs du syndrome de Rett a été observée chez 3 sur 5 des patientes (60%). Les stéréotypies manuelles, la perte du langage et la régression psychomotrices sont les signes cliniques majeurs les plus prévalents présents chez toutes les patientes (100%). Le diagnostic moléculaire par séquençage de l’exon 4 a permis d’identifier la mutation *MECP2* hétérozygote causale chez 4 patientes sur 5 (80%). Une seule patiente était porteuse d’une mutation *MECP2* au niveau de l’exon 1.

Conclusion : Le syndrome de Rett est une condition génétique rare. Le diagnostic moléculaire est très utile pour la confirmation diagnostique, le conseil génétique des parents et pour la prise en charge adaptée des patientes.

Abstract

Title : Clinical and molecular diagnosis of Rett syndrome : About 5 cases

Author Nouha BENNOUNA

Thesis director : Professor Ilham RATBI

Key words : Rett syndrome, *MECP*, Clinical manifestations, Mutation, molecular diagnosis, Morocco.

Introduction: Rett syndrome is a dominant X linked genetic disorder. The disease has a characteristic evolution, marked by rapid psychomotor regression. Rett syndrome is related to a mutation in the *MECP2* gene.

Materiel and Methods: Our work consists on a retrospective monocentric study on a series of patient referred to the Department of Medical Genetics at the National Institute of Hygiene in Rabat for suspected Rett syndrome. The inclusion criteria were the presence of at least two major clinical signs according to the diagnostic criteria of Rett syndrome revised in 2010. The molecular diagnostic strategy consisted in finding a mutation in the exon 4 (hotspot, 90,8% of mutations) by PCR-sequencing first, completed if necessary by sequencing the other 3 exons.

Results: We included in this study 5 patients, all female, with an average age of 6,1 years, of ubiquitous origin. A combination of at least 3 of the 4 major criteria of Rett syndrome was observed in 3 patients out of 5 (60%). Hand stereotypes, loss of language and psychomotor regression were the most prevalent clinical signs present in all patients (100%). Molecular diagnosis by sequencing exon 4 identified the causal heterozygous *MECP2* mutation in 4 patients out of 5 (80%). Only one patient had *MECP2* mutation in exon 1.

Conclusion: Rett syndrome is a rare genetic disorder. Molecular diagnosis is very useful for diagnostic confirmation, genetic counselling for parents and for the appropriate management of patients.

الملخص

العنوان: التشخيص الإكلينيكي و الجزيئي لمتلازمة ريت دراسة تضم 5 مرضى

المؤلف: نهى بنونة

المشرفة: الهام راتبي

الكلمات الأساسية: متلازمة ريت ، MECP2 ، التشخيص الجزيئي ، المغرب.

مقدمة: متلازمة ريت هي اضطراب وراثي سائد مرتبط بالجنس. هذا المرض يتميز بتطور نموذجي، و تراجع سريع حرك نفسي، ترتبط متلازمة Rett بطفرة في جين MeCP2.

منهجية: هذا العمل هو دراسة استعادية أحادية المركزية، تضم هذه الدراسة 5 حالات أرسلت إلى مركز علم الوراثة الطبية بالرباط لتشخيص متلازمة . معايير الاشتغال كانت هي وجود علامتين سريريتين رئيسيتين على الأقل وفقاً للمعايير التشخيصية المنقحة في عام 2010 لمتلازمة ريت. تكمن استراتيجية التشخيص الجزيئي في البحث عن طفرة في إكسون 4 من جين MECP2 بتسلسل الحمض النووي كخطوة أولى تستكمل إذا لزم الأمر بتسلسل الإكسونات الثلاثة الأخرى.

النتائج: أدرجنا في الدراسة 5 مرضى جميعهم من الإناث، معدل أعمارهن هو 6.1 سنة من أصل مغربي. وقد لوحظ مزيج من 3 على الأقل من المعايير الرئيسية الأربعة لمتلازمة ريت في 3 من أصل 5 من المرضى (60 %). الصور النمطية اليدوية وفقدان اللغة والانحدار الحركي النفسي هي العلامات السريرية الرئيسية الأكثر سيادة في جميع المرضى (100%). حدد التشخيص الجزيئي بالتسلسل إكسون 4 طفرة MECP2 غير المتجانسة السببية في 4 من أصل 5 مرضى (80 %). مريض واحد فقط لديه طفرة MECP2 في إكسون 1.

الخلاصة: متلازمة ريت هي حالة وراثية نادرة. التشخيص الجزيئي مفيد جداً لتأكيد التشخيص ، الاستشارة الوراثية للأباء وللرعاية المناسبة للمرضى.

The word *RÉFÉRENCES* is centered on the page. It is surrounded by four decorative purple corner ornaments, each featuring a stylized floral and scrollwork design. The word itself is in a bold, black, serif font with a slight italicization.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE

- [1]. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, et al. Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol.* 2010;
- [2]. Archer HL, Whatley SD, Evans JC, Ravine D, Huppke P, Kerr A, et al. Gross rearrangements of the MECP2 gene are found in both classical and atypical Rett syndrome patients. *J Med Genet.* 2006;
- [3]. Stachon A, Assumpção FB, Raskin S. Rett syndrome: Clinical and molecular characterization of two Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;
- [4]. Amir RE, Van Den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl- CpG-binding protein 2. *Nat Genet.* 1999;
- [5]. Philippe C, Villard L, De Roux N, Raynaud M, Bonnefond JP, Pasquier L, et al. Spectrum and distribution of MECP2 mutations in 424 Rett syndrome patients: A molecular update. *Eur J Med Genet.* 2006;
- [6]. Fukuda T, Yamashita Y, Nagamitsu S, Miyamoto K, Jin JJ, Ohmori I, et al. Methyl-CpG binding protein 2 gene (MECP2) variations in Japanese patients with Rett syndrome: Pathological mutations and polymorphisms. In: *Brain and Development.* 2005.
- [7]. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: Report of 35 cases. *Ann Neurol.* 1983;
- [8]. Chahrour M, Zoghbi HY. The Story of Rett Syndrome: From Clinic to Neurobiology. *Neuron.* 2007;56(3):422–37.

- [9]. Lewis JD, Meehan RR, Henzel WJ, Maurer-Fogy I, Jeppesen P, Klein F, et al. Purification, sequence, and cellular localization of a novel chromosomal protein that binds to Methylated DNA. *Cell*. 1992;
- [10]. Quaderi NA, Meehan RR, Tate PH, Cross SH, Bird AP, Chatterjee A, et al. Genetic and Physical Mapping of a Gene Encoding a Methyl CpG Binding Protein, Mecp2, to the Mouse X Chromosome. *Genomics*. 1994;
- [11]. Editor S, Ryan SG, Carolyn N, Gene S. in *Neurogenetics Molecular Approaches to the Rett*. :806–14.
- [12]. Zoghbi HY, Amir RE, van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked M...[*Nat Genet*. 1999] - PubMed Result. *Nat Genet*. 1999;
- [13]. Armstrong DD. Rett syndrome neuropathology review 2000. In: *Brain and Development*. 2001.
- [14]. Klose RJ, Sarraf SA, Schmiedeberg L, McDermott SM, Stancheva I, Bird AP. DNA binding selectivity of MeCP2 due to a requirement for A/T sequences adjacent to methyl-CpG. *Mol Cell*. 2005;19(5):667–78.
- [15]. Galvão TC, Thomas JO. Structure-specific binding of MeCP2 to four-way junction DNA through its methyl CpG-binding domain. *Nucleic Acids Res*. 2005;
- [16]. Jones PL, Veenstra GJC, Wade PA, Vermaak D, Kass SU, Landsberger N, et al. Methylated DNA and MeCP2 recruit histone deacetylase to repress transcription. *Nat Genet*. 1998;
- [17]. Buschdorf JP, Strätling WH. A WW domain binding region in methyl-CpG-binding protein MeCP2: Impact on Rett syndrome. *J Mol Med*. 2004;
- [18]. Shahbazian MD, Young JI, Yuva-Paylor LA, Spencer CM, Antalffy BA, Noebels JL, et al. Mice with truncated MeCP2 recapitulate many Rett syndrome features and display hyperacetylation of histone H3. *Neuron*. 2002;

- [19]. Pereira V, Ferrier J, Balayssac D, Libert F, Busserolles J. Mécanismes épigénétiques impliqués dans la douleur chroniqueEpigenetics mechanisms and chronic pain. *Douleur et Analgésie*. 2013;
- [20]. Heckman LD, Chahrour MH, Zoghbi HY. Rett-causing mutations reveal two domains critical for MeCP2 function and for toxicity in MECP2 duplication syndrome mice. *Elife*. 2014;
- [21]. Chen WG, Chang Q, Lin Y, Meissner A, West AE, Griffith EC, et al. Derepression of BDNF Transcription Involves Calcium-Dependent Phosphorylation of MeCP2. *Science* (80-). 2003;302(5646):885–9.
- [22]. Zhou Z, Hong EJ, Cohen S, Zhao W ning, Ho H yi H, Schmidt L, et al. Brain-Specific Phosphorylation of MeCP2 Regulates Activity-Dependent Bdnf Transcription, Dendritic Growth, and Spine Maturation. *Neuron*. 2006;
- [23]. Jung BP, Jugloff DGM, Zhang G, Logan R, Brown S, Eubanks JH. The expression of methyl CpG binding factor MeCP2 correlates with cellular differentiation in the developing rat brain and in cultured cells. *J Neurobiol*. 2003;
- [24]. Kishi N, Macklis JD. MECP2 is progressively expressed in post-migratory neurons and is involved in neuronal maturation rather than cell fate decisions. *Mol Cell Neurosci*. 2004;
- [25]. Cohen DRS, Matarazzo V, Palmer AM, Tu Y, Jeon OH, Pevsner J, et al. Expression of MeCP2 in olfactory receptor neurons is developmentally regulated and occurs before synaptogenesis. *Mol Cell Neurosci*. 2003;
- [26]. Paterson DS, Thompson EG, Belliveau RA, Antalffy BA, Trachtenberg FL, Armstrong DD, et al. Serotonin transporter abnormality in the dorsal motor nucleus of the vagus in rett syndrome: Potential implications for clinical autonomic dysfunction. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;

- [27]. Jellinger K, Armstrong D, Zoghbi HY, Percy AK. Neuropathology of Rett syndrome. *Acta Neuropathol.* 1988;
- [28]. Casanova MF, Buxhoeveden D, Switala A, Roy E. Rett syndrome as a minicolumnopathy. *Clin Neuropathol.* 2003;
- [29]. Armstrong D, Dunn JK, Antalffy B, Trivedi R. Selective dendritic alterations in the cortex of rett syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995;
- [30]. Kaufmann WE. Dendritic Anomalies in Disorders Associated with Mental Retardation. *Cereb Cortex.* 2000;
- [31]. Viola A, Saywell V, Villard L, Cozzzone PJ, Lutz NW. Metabolic fingerprints of altered brain growth, osmoregulation and neurotransmission in a Rett syndrome model. *PLoS One.* 2007;
- [32]. Blue ME, Naidu S, Johnston M V. Altered development of glutamate and GABA receptors in the basal ganglia of girls with Rett syndrome. *Exp Neurol.* 1999;
- [33]. Chao HT, Zoghbi HY, Rosenmund C. MeCP2 Controls Excitatory Synaptic Strength by Regulating Glutamatergic Synapse Number. *Neuron.* 2007;
- [34]. Asaka Y, Jugloff DGM, Zhang L, Eubanks JH, Fitzsimonds RM. Hippocampal synaptic plasticity is impaired in the Mecp2-null mouse model of Rett syndrome. *Neurobiol Dis.* 2006;21(1):217–27.
- [35]. Liou DT, Garg SK, Monaghan CE, Raber J, Foust KD, Kaspar BK, et al. A role for glia in the progression of Rett-syndrome. *Nature.* 2011;
- [36]. Maezawa I, Swanberg S, Harvey D, LaSalle JM, Jin LW. Rett syndrome astrocytes are abnormal and spread MeCP2 deficiency through gap junctions. *J Neurosci.* 2009;
- [37]. Bienvenu T, Philippe C, De Roux N, Raynaud M, Bonnefond JP, Pasquier L, et al. The Incidence of Rett Syndrome in France. *Pediatr Neurol.* 2006;

- [38]. Hardwick SA, Reuter K, Williamson SL, Vasudevan V, Donald J, Slater K, et al. Delineation of large deletions of the MECP2 gene in Rett syndrome patients, including a familial case with a male proband. *Eur J Hum Genet.* 2007;
- [39]. HAGBERG B. Rett's Syndrome: Prevalence and Impact on Progressive Severe Mental Retardation in Girls. *Acta Pædiatrica.* 1985;
- [40]. Leonard H, Silberstein J, Falk R, Houwink-Manville I, Ellaway C, Raffaele LS, et al. Occurrence of Rett syndrome in boys. *J Child Neurol.* 2001;
- [41]. Topçu M, Akyerli C, Sayi A, Törüner GA, Koçoğlu SR, Cimbiş M, et al. Somatic mosaicism for a MECP2 mutation associated with classic Rett syndrome in a boy. *Eur J Hum Genet.* 2002;
- [42]. Kankirawatana P, Leonard H, Ellaway C, Scurlock J, Mansour A, Makris CM, et al. Early progressive encephalopathy in boys and MECP2 mutations. *Neurology.* 2006;
- [43]. Villard L, Kpebe A, Cardoso C, Chelly J, Tardieu M, Fontes M. Two affected boys in a Rett syndrome family: Clinical and molecular findings. *Neurology.* 2000;
- [44]. Zhang Q, Zhao Y, Bao X, Luo J, Zhang X, Li J, et al. Familial cases and male cases with MECP2 mutations. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2017;
- [45]. Venâncio M, Santos M, Pereira SA, Maciel P, Saraiva JM. An explanation for another familial case of Rett syndrome: Maternal germline mosaicism. *Eur J Hum Genet.* 2007;
- [46]. Li MR, Pan H, Bao XH, Zhang YZ, Wu XR. MECP2 and CDKL5 gene mutation analysis in Chinese patients with Rett syndrome. *J Hum Genet.* 2007;
- [47]. Huppke P, Gärtner J. Molecular diagnosis of Rett syndrome. *J Child Neurol.* 2005;20(9):732–6.

- [48]. Krishnaraj R, Ho G, Christodoulou J. RettBASE: Rett syndrome database update. *Hum Mutat.* 2017;38(8):922–31.
- [49]. D’Esposito M, Quaderi NA, Ciccodicola A, Bruni P, Esposito T, D’Urso M, et al. Isolation, physical mapping, and Northern analysis of the X-linked human gene encoding methyl CpG-binding protein, MECP2. *Mamm Genome.* 1996;
- [50]. Ellison KA, Fill CP, Terwilliger J, DeGennaro LJ, Martin-Gallardo A, Anvret M, et al. Examination of X chromosome markers in Rett syndrome: Exclusion mapping with a novel variation on multilocus linkage analysis. *Am J Hum Genet.* 1992;
- [51]. Evans JC, Archer HL, Whatley SD, Kerr A, Clarke A, Butler R. Variation in exon 1 coding region and promoter of MECP2 in Rett syndrome and controls. *Eur J Hum Genet.* 2005;
- [52]. Poirier K, Francis F, Hamel B, Moraine C, Fryns JP, Ropers HH, et al. Mutations in exon 1 of MECP2B are not a common cause of X-linked mental retardation in males [1]. *European Journal of Human Genetics.* 2005.
- [53]. Gauthier J, De Amorim G, Mnatzakanian GN, Saunders C, Vincent JB, Toupin S, et al. Clinical stringency greatly improves mutation detection in Rett syndrome. *Can J Neurol Sci.* 2005;
- [54]. Mnatzakanian GN, Lohi H, Munteanu I, Alfred SE, Yamada T, MacLeod PJM, et al. A previously unidentified MECP2 open reading frame defines a new protein isoform relevant to Rett syndrome. *Nat Genet.* 2004;
- [55]. Kriaucionis S, Bird A. The major form of MeCP2 has a novel N-terminus generated by alternative splicing. *Nucleic Acids Res.* 2004;
- [56]. Nan X, Campoy FJ, Bird A. MeCP2 is a transcriptional repressor with abundant binding sites in genomic chromatin. *Cell.* 1997;
- [57]. Liyanage VRB, Rastegar M. Rett syndrome and MeCP2. *NeuroMolecular Med.* 2014;

- [58].** Nielsen JB, Henriksen KF, Hansen C, Silahtaroglu A, Schwartz M, Tommerup N. MECP2 mutations in Danish patients with Rett syndrome: High frequency of mutations but no consistent correlations with clinical severity or with the X chromosome inactivation pattern. *Eur J Hum Genet.* 2001;
- [59].** Le Thi Thanh H, Do Thi Diem T, Duy CV, Thanh HLT, Phuong HBT, Thanh LN. Spectrum of MECP2 mutations in Vietnamese patients with RETT syndrome. *BMC Med Genet.* 2018;
- [60].** Shovlin S, Tropea D. Transcriptome level analysis in Rett syndrome using human samples from different tissues. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2018.
- [61].** Vidal S, Pascual-Alonso A, Rabaza-Gairí M, Gerotina E, Brandi N, Pacheco P, et al. Characterization of large deletions of the MECP2 gene in Rett syndrome patients by gene dosage analysis. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;
- [62].** Ravn K, Nielsen JB, Skjeldal OH, Kerr A, Hulten M, Schwartz M. Large genomic rearrangements in MECP2. *Hum Mutat.* 2005;
- [63].** Christodoulou J, Weaving LS. MECP2 and beyond: Phenotype-genotype correlations in Rett syndrome. *J Child Neurol.* 2003;18(10):669–74.
- [64].** Leonard H, Colvin L, Christodoulou J, Schiavello T, Williamson S, Davis M, et al. Patients with the R133C mutation: is their phenotype different from patients with Rett syndrome with other mutations? *Journal of medical genetics.* 2003.
- [65].** Cuddapah VA, Pillai RB, Shekar K V., Lane JB, Motil KJ, Skinner SA, et al. Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) mutation type is associated with disease severity in rett syndrome. *J Med Genet.* 2014;
- [66].** Miltenberger-Miltenyi G, Laccone F. Mutations and polymorphisms in the human methyl CpG-binding protein MECP2. *Human Mutation.* 2003.

- [67]. Venkateswaran S, Mcmillan HJ, Doja A, Humphreys P. Adolescent onset cognitive regression and neuropsychiatric symptoms associated with the A140V MECP2 mutation. *Dev Med Child Neurol*. 2014;
- [68]. Klauck SM, Lindsay S, Beyer KS, Splitt M, Burn J, Poustka A. A mutation hot spot for nonspecific X-linked mental retardation in the MECP2 gene causes the PPM-X syndrome. *Am J Hum Genet*. 2002;
- [69]. Ishii T, Makita Y, Ogawa A, Amamiya S, Yamamoto M, Miyamoto A, et al. The role of different X-inactivation pattern on the variable clinical phenotype with Rett syndrome. In: *Brain and Development*. 2001.
- [70]. Miyake K, Yang C, Minakuchi Y, Ohori K, Soutome M, Hirasawa T, et al. Comparison of Genomic and Epigenomic Expression in Monozygotic Twins Discordant for Rett Syndrome. *PLoS One*. 2013;
- [71]. Huppke P, Maier EM, Warnke A, Brendel C, Laccone F, Gärtner J. Very mild cases of Rett syndrome with skewed X inactivation. *J Med Genet*. 2006;
- [72]. Knudsen GPS, Neilson TCS, Pedersen J, Kerr A, Schwartz M, Hulten M, et al. Increased skewing of X chromosome inactivation in Rett syndrome patients and their mothers. *Eur J Hum Genet*. 2006;
- [73]. Amir RE, Van Den Veyver IB, Schultz R, Malicki DM, Tran CQ, Dahle EJ, et al. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes. *Ann Neurol*. 2000;
- [74]. Bienvenu T. MECP2 mutations account for most cases of typical forms of Rett syndrome. *Hum Mol Genet*. 2000;
- [75]. I.B. VDV, H.Y. Z. Genetic basis of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;
- [76]. R.M. C, C.M. W, S.A. R, M. S, A. A-K, M.L. C, et al. Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder. *Pediatr Neurol*. 2003;

- [77]. Esteller M. Rett syndrome: The first forty years: 1966-2006. Vol. 2, Epigenetics. Taylor and Francis Inc.; 2007. p. 1.
- [78]. Shahbazian MD, Zoghbi HY. Rett syndrome and MeCP2: Linking epigenetics and neuronal function. *Am J Hum Genet.* 2002;71(6):1259–72.
- [79]. Girard M, Couvert P, Carrié A, Tardieu M, Chelly J, Beldjord C, et al. Parental origin of de novo MECP2 mutations in Rett syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2001;
- [80]. Trappe R, Laccone F, Cobilanschi J, Meins M, Huppke P, Hanefeld F, et al. MECP2 mutations in sporadic cases of Rett syndrome are almost exclusively of paternal origin. *Am J Hum Genet.* 2001;
- [81]. Zhang J, Bao X, Cao G, Jiang S, Zhu X, Lu H, et al. What does the nature of the MECP2 mutation tell us about parental origin and recurrence risk in Rett syndrome? *Clin Genet.* 2012;
- [82]. Zhu X, Li M, Pan H, Bao X, Zhang J, Wu X. Analysis of the parental origin of de novo MECP2 mutations and X chromosome inactivation in 24 sporadic patients with Rett syndrome in china. *J Child Neurol.* 2010;
- [83]. Neul JL, Lane JB, Lee HS, Geerts S, Barrish JO, Annese F, et al. Developmental delay in Rett syndrome: Data from the natural history study. *J Neurodev Disord.* 2014;
- [84]. Anderson A, Wong K, Jacoby P, Downs J, Leonard H. Twenty years of surveillance in Rett syndrome: What does this tell us? *Orphanet J Rare Dis.* 2014;
- [85]. Halbach N, Smeets E, Steinbusch C, Maaskant M, van Waardenburg D, Curfs L. Aging in Rett syndrome: A longitudinal study. *Clin Genet.* 2013;
- [86]. Isaias IU, Dipaola M, Michi M, Marzegan A, Volkmann J, Roidi MLR, et al. Gait initiation in children with rett syndrome. *PLoS One.* 2014;

- [87].** Temudo T, Ramos E, Dias K, Barbot C, Vieira JP, Moreira A, et al. Movement disorders in Rett syndrome: An analysis of 60 patients with detected MECP2 mutation and correlation with mutation type. *Mov Disord.* 2008;
- [88].** Goldman S, Temudo T. Hand stereotypies distinguish Rett syndrome from autism disorder. *Mov Disord.* 2012;
- [89].** Nomura Y, Segawa M. Natural history of Rett syndrome. *Journal of Child Neurology.* 2005.
- [90].** Downs J, Bebbington A, Jacoby P, Williams AM, Ghosh S, Kaufmann WE, et al. Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2010;
- [91].** Downs J, Bebbington A, Kaufmann WE, Leonard H. Longitudinal hand function in Rett syndrome. *J Child Neurol.* 2011;
- [92].** Elian M, Rudolf NDM. Observations on hand movements in Rett syndrome: A pilot study. *Acta Neurol Scand.* 1996;
- [93].** Wan M, Lee SSJ, Zhang X, Houwink-Manville I, Song HR, Amir RE, et al. Rett syndrome and beyond: Recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. *Am J Hum Genet.* 1999;
- [94].** Ellaway CJ, Sholler G, Leonard H, Christodoulou J. Prolonged QT interval in Rett syndrome. *Arch Dis Child.* 1999;
- [95].** Cianfaglione R, Clarke A, Kerr M, Hastings RP, Oliver C, Moss J, et al. A national survey of Rett syndrome: Behavioural characteristics. *J Neurodev Disord.* 2015;
- [96].** Sansom D, Krishnan VHR, Corbett J, Kerr A. EMOTIONAL AND BEHAVIOURAL ASPECTS OF RETT SYNDROME. *Dev Med Child Neurol.* 1993;

- [97].** Halbach NSJ, Smeets EEJ, Schrande-Stumpel CTRM, Van Schrojenstein Lantman De Valk HHJ, Maaskant MA, Curfs LMG. Aging in people with specific genetic syndromes: Rett syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2008;
- [98].** Barnes K V., Coughlin FR, O’Leary HM, Bruck N, Bazin GA, Beinecke EB, et al. Anxiety-like behavior in Rett syndrome: Characteristics and assessment by anxiety scales. *J Neurodev Disord*. 2015;
- [99].** Cianfaglione R, Clarke A, Kerr M, Hastings RP, Oliver C, Felce D. Ageing in Rett syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2016;
- [100].** Djukic A, Rose SA, Jankowski JJ, Feldman JF. Rett syndrome: Recognition of facial expression and its relation to scanning patterns. *Pediatr Neurol*. 2014;
- [101].** Bartolotta TE, Zipp GP, Simpkins SD, Glazewski B. Communication skills in girls with rett syndrome. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 2011;
- [102].** Guideri F, Acampa M, Hayek G, Zappella M, Di Perri T. Reduced heart rate variability in patients affected with Rett syndrome. A possible explanation for sudden death. *Neuropediatrics*. 1999;
- [103].** Wong K, Leonard H, Jacoby P, Ellaway C, Downs J. The trajectories of sleep disturbances in Rett syndrome. *J Sleep Res*. 2015;
- [104].** Carotenuto M, Esposito M, D’Aniello A, Rippa CD, Precenzano F, Pascotto A, et al. Polysomnographic findings in Rett syndrome: A case-control study. *Sleep Breath*. 2013;
- [105].** Ramirez JM, Ward CS, Neul JL. Breathing challenges in Rett Syndrome: Lessons learned from humans and animal models. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2013.
- [106].** Holm VA. Physical growth and development in patients with Rett syndrome. *Am J Med Genet*. 1986;

- [107]. Thommessen M, Kase B, Heiberg A. Growth and nutrition in 10 girls with Rett syndrome. *Acta Pædiatrica*. 1992;
- [108]. Rice MA, Haas RH. The nutritional aspects of Rett syndrome. *J Child Neurol*. 1988;
- [109]. Baikie G, Ravikumara M, Downs J, Naseem N, Wong K, Percy A, et al. Gastrointestinal dysmotility in rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;
- [110]. Motil KJ, Ellis KJ, Barrish JO, Caeg E, Glaze DG. Bone mineral content and bone mineral density are lower in older than in younger females with Rett syndrome. *Pediatr Res*. 2008;
- [111]. Downs J, Bebbington A, Woodhead H, Jacoby P, Jian L, Jefferson A, et al. Early determinants of fractures in rett syndrome. *Pediatrics*. 2008;
- [112]. Tay G, Graham H, Graham HK, Leonard H, Reddihough D, Baikie G. Hip displacement and scoliosis in Rett syndrome - screening is required. *Dev Med Child Neurol*. 2010;
- [113]. Downs J, Bergman A, Carter P, Anderson A, Palmer GM, Roye D, et al. Guidelines for management of scoliosis in rett syndrome patients based on expert consensus and clinical evidence. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;
- [114]. Downs J, Torode I, Wong K, Ellaway C, Elliott EJ, Christodoulou J, et al. The natural history of scoliosis in females with rett syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;
- [115]. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2001;
- [116]. Huppke P, Köhler K, Brockmann K, Stettner GM, Gärtner J. Treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007;
- [117]. Glaze DG, Percy AK, Skinner S, Motil KJ, Neul JL, Barrish JO, et al. Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology*. 2010;

- [118]. Nissenkorn A, Gak E, Vecsler M, Reznik H, Menascu S, Ben Zeev B. Epilepsy in Rett syndrome - The experience of a National Rett Center. *Epilepsia*. 2010;
- [119]. Pintaudi M, Calevo MG, Vignoli A, Parodi E, Aiello F, Baglietto MG, et al. Epilepsy in Rett syndrome: Clinical and genetic features. *Epilepsy Behav*. 2010;
- [120]. Cardoza B, Clarke A, Wilcox J, Gibbon F, Smith PEM, Archer H, et al. Epilepsy in Rett syndrome: Association between phenotype and genotype, and implications for practice. *Seizure*. 2011;
- [121]. Janas A, Osica P. Dental issues in Rett syndrome. *Dev period Med*. 2015;
- [122]. Fuertes-González MC, Silvestre FJ, Almerich-Silla JM. Oral findings in Rett syndrome: A systematic review of the dental literature. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2011.
- [123]. Reiss AL, Faruque F, Naidu S, Abrams M, Beaty T, Bryan RN, et al. Neuroanatomy of Rett syndrome: A volumetric imaging study. *Ann Neurol*. 1993;
- [124]. Carter JC, Lanham DC, Pham D, Bibat G, Naidu S, Kaufmann WE. Selective cerebral volume reduction in Rett syndrome: A multiple-approach MR imaging study. *Am J Neuroradiol*. 2008;
- [125]. Glaze DG, Frost JD, Zoghbi HY, Percy AK. Rett's syndrome: Characterization of respiratory patterns and sleep. *Ann Neurol*. 1987;
- [126]. Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P. Abnormal breathing in the Rett syndrome. *Brain Dev*. 1985;
- [127]. Hagne I, Witt-Engerström I, Hagberg B. EEG development in Rett syndrome. A study of 30 cases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;
- [128]. Sekul EA, Moak JP, Schultz RJ, Glaze DG, Dunn JK, Percy AK. Electrocardiographic findings in Rett syndrome: An explanation for sudden death? *J Pediatr*. 1994;

- [129]. Guideri F, Acampa M, Calamandrei G, Aloe L, Zappella M, Hayek Y. Nerve growth factor plasma levels and ventricular repolarization in Rett syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2004;
- [130]. Jefferson A, Leonard H, Siafarikas A, Woodhead H, Fyfe S, Ward LM, et al. Clinical guidelines for management of bone health in rett syndrome based on expert consensus and available evidence. *PLoS One.* 2016;
- [131]. Hagberg B, Witt-Engerstrom I. Rett syndrome: A suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *Am J Med Genet.* 1986;
- [132]. Fehr S, Wilson M, Downs J, Williams S, Murgia A, Sartori S, et al. The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *Eur J Hum Genet.* 2013;
- [133]. Fehr S, Downs J, Ho G, de Klerk N, Forbes D, Christodoulou J, et al. Functional abilities in children and adults with the CDKL5 disorder. *Am J Med Genet Part A.* 2016;
- [134]. Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM, Swanson LC, Iqbal S, Lal D, et al. Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review. *Pediatric Neurology.* 2019.
- [135]. Juin S. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) SYNDROMES FOXG1 et «FOXG1 plus » Texte du PNDS Déficiences intellectuelles de causes rares Filière DéfiScience Sommaire. 2018;1–41.
- [136]. Williams CA, Driscoll DJ, Dagli AI. Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome. *Genetics in Medicine.* 2010.
- [137]. Margolis SS, Sell GL, Zbinden MA, Bird LM. Angelman Syndrome Clinical Overview. *Neurotherapeutics.* 2015;

- [138]. Moretti P, Zoghbi HY. MeCP2 dysfunction in Rett syndrome and related disorders. *Current Opinion in Genetics and Development*. 2006.
- [139]. Berg M, Hagberg B. Rett syndrome: update of a 25 year follow-up investigation in Western Sweden - Sociomedical aspects. In: *Brain and Development*. 2001.
- [140]. Freilinger M, Bebbington A, Lanator I, De Klerk N, Dunkler D, Seidl R, et al. Survival with Rett syndrome: Comparing Rett's original sample with data from the Australian Rett Syndrome Database. *Dev Med Child Neurol*. 2010;
- [141]. Kerr AM, Armstrong DD, Prescott RJ, Doyle D, Kearney DL. Rett syndrome: Analysis of deaths in the British survey. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1997;
- [142]. Hanks SB. Motor disabilities in the rett syndrome and physical therapy strategies. *Brain Dev*. 1990;
- [143]. Oddy WH, Webb KG, Baikie G, Thompson SM, Reilly S, Fyfe SD, et al. Feeding experiences and growth status in a Rett syndrome population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;
- [144]. Motil KJ, Morrissey M, Caeg E, Barrish JO, Glaze DG. Gastrostomy placement improves height and weight gain in girls with rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;
- [145]. Chapleau CA, Lane J, Pozzo-Miller L, Percy AK. Evaluation of current pharmacological treatment options in the management of Rett syndrome: from the present to future therapeutic alternatives. *Current clinical pharmacology*. 2013.
- [146]. Pintaudi M, Calevo MG, Vignoli A, Baglietto MG, Hayek Y, Traverso M, et al. Antiepileptic drugs in Rett Syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;
- [147]. Pack AM. The Association between Antiepileptic Drugs and Bone Disease. *Epilepsy Curr*. 2003;

- [148]. Krajnc N, Župančič N, Oražem J. Epilepsy treatment in rett syndrome. J Child Neurol. 2011;
- [149]. 149. Jian L, Nagarajan L, de Klerk N, Ravine D, Christodoulou J, Leonard H. Seizures in Rett syndrome: An overview from a one-year calendar study. Eur J Paediatr Neurol. 2007;
- [150]. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia. 2009.
- [151]. Liebhaver GM, Riemann E, Matthias Baumeister FA. Ketogenic diet in Rett syndrome. J Child Neurol. 2003;
- [152]. Haas RH, Rice MA, Trauner DA, Merritt TA. Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. Am J Med Genet. 1986;
- [153]. Wilfong AA, Schultz RJ. Vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy in Rett syndrome. Dev Med Child Neurol. 2006;
- [154]. Wandin H, Lindberg P, Sonnander K. Communication intervention in Rett syndrome: A survey of speech language pathologists in Swedish health services. Disabil Rehabil. 2015;
- [155]. Vessoyan K, Steckle G, Easton B, Nichols M, Mok Siu V, McDougall J. Using eye-tracking technology for communication in Rett syndrome: perceptions of impact. AAC Augment Altern Commun. 2018;
- [156]. Chou MY, Chang NW, Chen C, Lee WT, Hsin YJ, Siu KK, et al. The effectiveness of music therapy for individuals with Rett syndrome and their families. Journal of the Formosan Medical Association. 2019;

- [157]. Aron M. The use and effectiveness of elbow splints in the Rett syndrome. *Brain Dev.* 1990;
- [158]. Bumin G, Uyanik M, Kayihan H, Düger T, Topçu M. The effect of hand splints on stereotypic hand behavior in Rett's syndrome. *Turk J Pediatr.* 2002;
- [159]. MacKay J, Leonard H, Wong K, Wilson A, Downs J. Respiratory morbidity in Rett syndrome: an observational study. *Dev Med Child Neurol.* 2018;
- [160]. Smith M, Peacock G, Uyeki TM, Moore C. Influenza vaccination in children with neurologic or neurodevelopmental disorders. *Vaccine.* 2015;
- [161]. Blackmer AB, Feinstein JA. Management of Sleep Disorders in Children with Neurodevelopmental Disorders: A Review. *Pharmacotherapy.* 2016.
- [162]. Leonard H, Cobb S, Downs J. Clinical and biological progress over 50 years in Rett syndrome. *Nature Reviews Neurology.* 2016.
- [163]. Downs J, Stahlhut M, Wong K, Syhler B, Bisgaard AM, Jacoby P, et al. Validating the rett syndrome gross motor scale. *PLoS One.* 2016;
- [164]. Mount RH, Charman T, Hastings RP, Reilly S, Cass H. The Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ): Refining the behavioural phenotype of Rett syndrome. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2002;
- [165]. Percy AK, Neul JL, Glaze DG, Motil KJ, Skinner SA, Khwaja O, et al. Rett syndrome diagnostic criteria: Lessons from the Natural History Study. *Ann Neurol.* 2010;
- [166]. Smeets EEJ, Chenault M, Curfs LMG, Schrandt-Stumpel CTRM, Frijns JP. Rett syndrome and long-term disorder profile. *Am J Med Genet Part A.* 2009;

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>

<http://www.hgmd.cf.ac.uk/>

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعل صحة مريض هدي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقبت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 65

سنة: 2020

التشخيص الإكلينيكي والجزئي لتلازمة ريت:

دراسة تضم 5 مرضى

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2020/ /

من طرف:

السيدة بنونة نهى

المزودة في 08 يوليوز 1994 سوس تونس

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة ريت - MECP2 - طفرة - التشخيص الجزئي - المغرب

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيس

مشرفة

عضوة

عضو

عضو

السيد عبد العزيز السفياني

أستاذ في الوراثة الطبية

السيدة ألهم راتبي

أستاذة في الوراثة الطبية

السيدة يامنة كريول

أستاذة في طب الأطفال

السيد رشيد أبي القاسم

أستاذ في الطب الأطفال

السيد اعومار اكد

أستاذ في الطب الأطفال



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 65

سنة: 2020

التشخيص الإكلينيكي والجزئي لتلازمة ريت:

دراسة تضم 5 مرضى

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2020/ /

من طرف:

السيدة بنونة نهى

المزادة في 08 يوليوز 1994 سوس تونس

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة ريت - MECP2 - طفرة - التشخيص الجزئي - المغرب

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيس

مشرفة

عضوة

عضو

عضو

السيد عبد العزيز السفياني

أستاذ في الوراثة الطبية

السيدة ألهم راتبي

أستاذة في الوراثة الطبية

السيدة يامنة كريول

أستاذة في طب الأطفال

السيد رشيد أبي القاسم

أستاذ في الطب الأطفال

السيد اعومار اكد

أستاذ في الطب الأطفال