

Veille scientifique 2023

Le Syndrome d'Angelman (SA)

Auteurs : Axel SIDOLI et Emilie TRENTESAUX, étudiants en Master au département de Biologie de l'ENS Paris-Saclay

Relecture : Pr Stéphanie Bury-Moné (Université Paris-Saclay) et Dr Sophie-Dorothee Montagutelli

Cette veille scientifique correspond à une sélection d'articles scientifiques parus entre juin 2022 et mai 2023. Il s'agit d'une traduction et/ou d'une reformulation des résumés des travaux publiés. Elle est organisée en plusieurs parties :

1. Introduction générale : définition du SA et cadre clinique
2. Articles de recherche autour du diagnostic et de la recherche de biomarqueurs
3. Articles de recherche fondamentale
4. Articles sur les thérapies en développement préclinique
5. Articles sur la communication et le cadre de vie des proches

1. Introduction : définition du SA et cadre clinique.

Le syndrome d'Angelman (SA) est décrit en 1965 par un pédiatre Anglais Harry Angelman. La maladie n'est nommée que plus tard du nom de son découvreur. Il est caractérisé par « un déficit intellectuel sévère avec une limitation du langage, voire une absence de communication verbale expressive, des particularités morphologiques, un comportement en apparence joyeux très évocateur, des troubles de la marche et de l'équilibre » (Extrait de : Protocole National de Diagnostic et de Soins-Syndrome d'Angelman. Synthèse à destination du médecin traitant – SA », Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares, Novembre 2021).

L'incidence du SA est estimée à une naissance sur 20 000. Il est possible qu'en réalité l'incidence soit plus élevée du fait que le diagnostic du syndrome n'est pas toujours posé de façon appropriée. Le syndrome touche des personnes de sexe masculin comme de sexe féminin.

Le SA est un syndrome mettant en jeu l'empreinte parentale. Il s'agit d'un phénomène épigénétique (modifications chimiques déposées sur l'ADN ou les protéines associées à l'ADN) qui provoque l'expression de seulement un des deux allèles parentaux.

Le SA résulte d'un défaut d'expression du gène UBE3A. Ce gène, donc soumis à une empreinte parentale, est seulement exprimé par l'allèle maternel dans les neurones tandis que l'allèle paternel est silencieux. Une anomalie génétique au niveau de l'allèle maternel suffit alors à engendrer la maladie.

Le gène UBE3A se trouve sur le chromosome 15 et code pour la protéine ubiquitine ligase UBE3A (aussi connue sous le nom de E6AP). Cette protéine a pour rôle de participer à la dégradation de diverses protéines par la voie du protéasome (machinerie cellulaire spécialisée dans la destruction des protéines). Cette dégradation est importante pour réguler l'activité des protéines cellulaires, et permettre un bon fonctionnement des neurones et la plasticité synaptique.

Différents mécanismes génétiques peuvent être à l'origine du SA :

Une délétion de la région du chromosome 15 contenant l'allèle maternel du gène UBE3A (70-75 % des cas)

Une mutation dans le gène UBE3A sur l'allèle maternel qui rend la protéine non fonctionnelle (5 – 10 % des cas)

Une disomie uniparentale c'est-à-dire la présence de deux chromosomes 15 hérités du père (2 – 3 % des cas)

Un défaut d'empreinte qui empêche l'expression du gène UBE3A (par exemple un problème de méthylation de l'ADN) (3 à 5 %)

L'anomalie génétique en cause reste non identifiée dans certains cas.

Note de synthèse sur le SA.

« Angelman Syndrome », Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

Manik Madaan; Magda D. Mendez.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560870/>

Un chapitre sur le SA est disponible dans le « StatPearls » (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-) dans la section livre (« Books ») de la bibliothèque nationale de médecine du NIH (National Institutes of Health, USA). Les notes de synthèse de cet ouvrage s'adressent à des praticiens. L'objectif est de décrire le SA ainsi que sa prise en charge, expliquer les différents tests génétiques permettant de poser un diagnostic et exposer le pronostic de la maladie.

Le chapitre contient des informations au sujet des symptômes qui peuvent être rencontrés. Les caractéristiques les plus générales sont présentées comme le retard psychomoteur, les caractéristiques comportementales (dont l'humeur joviale), les crises d'épilepsies et les problèmes de sommeil. Sont aussi présentées une vingtaine d'autres aspects dont des troubles de déglutition, un prognathisme (décalage entre les mâchoires supérieures et inférieure) qui peut poser des difficultés de nutrition, un strabisme, notamment. Il est indiqué que l'hyperactivité tend à diminuer avec l'âge.

Les tests permettant de diagnostiquer le SA sont également décrits, ainsi qu'une liste d'approches pouvant être mises en œuvre pour améliorer la qualité et la durée de vie.

2. Articles de recherche autour du diagnostic et de la recherche de biomarqueurs du SA.

Identification de biomarqueurs¹ clés dans le SA par une analyse multicohorte.

« Identification of key biomarkers in Angelman syndrome by a multi-cohort analysis » *Front Med* (Lausanne), 2022

Yong Li, Junhua Shu, Ying Cheng, Xiaoqing Zhou, Tao Huang

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36052323/>

La plupart des patients porteurs du SA sont diagnostiqués par des examens génétiques cependant d'autres n'ont toujours pas de réponse sur la cause de leur maladie. De nouvelles approches de diagnostic de la maladie sont donc nécessaires. L'objectif de cette étude est de caractériser des gènes exprimés différemment chez les personnes atteintes du SA pour mettre en place un diagnostic de la maladie via du séquençage de nouvelle génération (NGS pour *Next Generation Sequencing*). Les chercheurs ont utilisé des neurones obtenus à partir de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) appartenant à des personnes porteuses du SA et ont identifié trois gènes (*ACTN1*, *ADAMTS2*, *SCL30A8*) exprimés différemment par rapport à des neurones de personnes contrôles/neurotypiques.

ACTN1 code l'alpha-actinine 1, une protéine importante la formation du cytosquelette de la cellule, la contraction musculaire et la mobilité des cellules. *ADAMTS2* (*A Disintegrin and Metalloproteinase With Thrombospondin Motifs 2*) code une métalloprotéase (enzyme qui dégrade notamment des protéines de la matrice extracellulaire) qui est responsable de la formation de collagène mature. Enfin,

¹ Biomarqueur : caractéristique mesurable dans le corps et pouvant servir à caractériser un état d'intérêt (par exemple caractéristique du SA).

SCL30A8 (Solute Carrier Family 30 Member 8) code un transporteur de l'ion zinc. Il est principalement exprimé dans les cellules bêta du pancréas (ce sont ces cellules qui produisent de l'insuline). Les chercheurs ont alors pensé que le transport de zinc ou la sécrétion d'insuline peuvent jouer un rôle dans le SA mais d'autres études vont devoir approfondir ce sujet.

Les profils d'expression de ces trois gènes ont été déterminés ; maintenant qu'ils sont connus, les auteurs proposent de les ajouter à la liste des tests possibles à entreprendre pour diagnostiquer les patients atteints de SA et/ou de potentiellement tenter de développer des traitements les ciblant pour traiter des symptômes de la maladie.

Présentation atypique du SA avec un langage expressif liée à un bas niveau de mosaïcisme.

"Atypical presentation of Angelman syndrome with intact expressive language due to low-level mosaicism"
Punatar *et al.*, *Mol Genet Genomic Med.* 2022 Oct
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35929060/>

Chez certains patients porteurs du SA, le défaut d'expression du gène *UBE3A* est présent seulement dans un nombre limité de cellules au lieu de toutes. Il s'agit d'une situation de mosaïque génétique (ou « mosaïcisme »). Lorsque cela a lieu, certains patients SA peuvent avoir un langage expressif et un retard développemental moins prononcé.

Dans cet article les auteurs mettent en avant une observation clinique qui décrit un jeune homme de 16 ans ayant le SA diagnostiqué par une PCR spécifique des méthylations de l'ADN. Ce patient a eu des retards d'apprentissage de langage mais à l'âge de 7 ans il a commencé à parler et communique à présent avec des phrases de 3 à 5 mots. Il présente aussi le syndrome de l'intestin irritable, un trouble gastro-intestinal chronique incluant des douleurs intestinales, des diarrhées et/ou des constipations. De plus, depuis son enfance, il a développé de l'hyperphagie, et à l'âge de 7 ans est devenu obèse. Phénotypiquement les symptômes correspondent à ceux d'un syndrome de Prader Willi, alors que d'un point de vue génotypique, un syndrome d'Angelman en mosaïque a été diagnostiqué.

Des analyses génétiques plus poussées ont permis de mettre en avant que le patient possède un bas niveau de mosaïcisme. Cette situation, rare, avait été rapportée dès 1999. Là aussi, il avait été constaté que certains patients présentant d'un mosaïcisme avaient développé des compétences linguistiques pour communiquer. Les patients porteurs du SA mosaïque présentent en majorité des retards développementaux moins graves, un langage préservé et de l'anxiété. Les crises d'épilepsies récurrentes chez les patients SA sont diminuées chez ceux présentant un mosaïcisme.

Le mosaïcisme dans le SA est supposé se produire en raison d'une erreur postzygotique² conduisant à une méthylation anormale de la région 15q11.2-q13 dans certaines cellules mais pas d'autres. Le schéma de méthylation anormal peut varier selon les tissus et au sein des tissus, comme dans le cortex cérébral. Ce phénomène pourrait expliquer la variation phénotypique observée dans certains cas de SA.

² Postzygotique : Le zygote est la cellule unique issue de la fusion de gamète parentaux. Une modification postzygotique a lieu après les premières divisions cellulaires et par conséquent ne touche pas toutes les cellules.

Analyse de phénotypes³ et de génotypes⁴ au sein d'une large cohorte d'enfants chinois présentant le SA.

"An Analysis of Phenotype and Genotype in a Large Cohort of Chinese Children with Angelman Syndrome."

Du *et al.*, *Genes* (Basel). 2022 Août

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36011358/>

Cette étude vise à évaluer le phénotype et le génotype des enfants chinois atteints du SA. Les auteurs ont analysé les données par le biais d'une enquête en ligne combinée à une étude sur place. En résultat, une analyse du phénotype stratifiée par groupe de délétion et de non-délétion a été réalisée. Les réponses des membres des familles de 695 personnes atteintes du SA ont révélé que :

577 patients (83,02 %) présentaient des délétions maternelles,

65 patients (9,35 %) étaient porteurs de mutations du gène UBE3A,

31 (4,46 %) patients présentaient une disomie uniparentale paternelle du chromosome 15 (« UPD15pat »),

10 patients (1,44 %) présentaient des défauts d'empreinte,

12 (1,58 %) patients présentaient uniquement une méthylation anormale sans autre forme de détection.

Ils ont identifié 50 variants pathogènes différents dans cette cohorte, dont 18 qui n'avaient pas été signalés en ligne. Le variant récurrent c.2507_2510del (p.K836Rfs*4) a été trouvé chez 7 patients.

Dans le groupe avec délétion, les patients ont été diagnostiqués à un âge plus précoce, avaient un phénotype plus sévère, un taux plus élevé d'épilepsie, les types de crise plus nombreux, et plus souvent une médication combinée. Le strabisme et les troubles du sommeil étaient fréquents dans les groupes avec et sans délétion.

Les trois principales ressources étudiées dans les soins aux enfants porteurs du SA sont l'implication quotidienne dans les soins au patient, le coût de la réadaptation et le traitement antiépileptique.

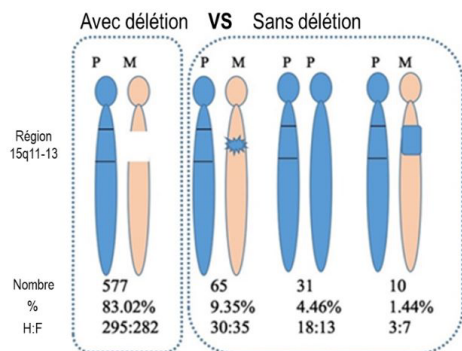
Les résultats de cette étude ont montré que les répercussions sur développement diffèrent en fonction du fond génotypique, ce qui a été confirmé par le fait que les patients présentant une délétion ont un phénotype clinique plus défavorable et une épilepsie plus complexe. Au total, 49,75 % des familles avaient besoin d'au moins un parent pour s'occuper à plein temps de leur enfant atteint de SA. Pour les enfants diagnostiqués, les principaux motifs de consultation médicale étaient les crises d'épilepsie (51,4 %), les troubles du sommeil (16,47 %), la pneumonie (6,75 %), le strabisme (4,12 %), les blessures accidentelles (2,32 %) et les problèmes dentaires (1,15 %). Il est important de noter que, bien que les crises d'épilepsie aient été la première raison de consulter un médecin, dans la majorité des cas, le principal besoin clinique des familles de patient porteur du SA était la capacité d'élocution et de communication. Bien que les enfants puissent communiquer par le biais de la communication gestuelle et des dispositifs électroniques de communication améliorée et alternative, l'absence de communication verbale peut être source de frustration pour les patients comme pour leurs soignants. L'analyse quantitative intégrée de l'IRM par a mis en évidence une connectivité fonctionnelle et structurelle médiocre et une réduction du volume cérébral chez les enfants porteurs de SA, ce qui peut expliquer le dysfonctionnement du langage. Cependant, seuls quelques enfants porteurs du SA ont essayé des dispositifs de CAA en Chine, et les praticiens pourraient encourager davantage de patients à essayer de communiquer. Les soignants courent un risque élevé de subir des conséquences négatives. Dans cette étude, la principale ressource investie mise en évidence dans les soins aux enfants avec SA, est l'implication quotidienne dans les soins aux patients, et 49,75 % des familles avaient besoin d'au moins un parent comme soignant à plein temps pour les enfants porteurs du SA.

³ Phénotype : Apparence extérieure de l'individu, issue des interactions entre les gènes et entre le génotype et l'environnement.

⁴ Génotype : Ensemble des caractères génétiques d'un être vivant, qu'ils se traduisent ou non dans son phénotype.



- SA : trouble neurodéveloppemental d'origine génétique
- Plus grande étude de cohorte portée sur des enfants chinois atteints par SA



Abréviations

SA = Syndrome d'Angelman
H:F = ratio Homme / Femme

Chromosome P = Paternel
Chromosome M = Maternel

Spectre de mutations pour UBE3A

50 variants pathogènes différents
20 parmi ces variants n'étaient pas signalés
19 ont été prouvés comme familiaux
28% des variants contiennent le point c.2507

SA avec délétion de la région 15q11.2-11.3

Représentent 83.2%
Diagnostiqué à un plus jeune âge
Phénotype clinique plus sévère
86.48% font des crises d'épilepsie
Types de crise plus nombreux
Souvent une médication combinée

SA sans délétion

Disomie uniparentale du chromosome 15
Strabisme et troubles du sommeil plus fréquents
que pour le groupe avec délétion(s)

Top 3 des ressources investies dans le soin des enfants atteints par SA

Implications quotidiennes dans les soins au patient
Coûts de réadaptation
Traitements antiépileptiques

Traduit de Du et al., Genes (Basel). 2022 Août

SA décrits chez l'adulte.

"Angelman syndrome in adulthood"

Lorenzo-Ruiz et al., Revista de neurologia. 2023 Avril

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36973885/>

L'objectif de cette étude est de décrire le SA à l'âge adulte dans un groupe de patients espagnols, et également les besoins spécifiques qu'ils requièrent et le soutien médical et social pour améliorer les soins et assurer une meilleure transition entre le service pédiatrique et les unités pour adultes.

Seuls les patients porteurs de SA confirmés génétiquement ont été inclus. Les données démographiques, médicales et sociales sont décrites en examinant les dossiers médicaux, des entretiens téléphoniques avec le principal soignant et trois échelles standardisées de sommeil, de dépendance et de qualité de vie.

Les résultats clés de cet article sont basés sur un groupe de trente patients d'un âge médian de 22,7 ans. 22 d'entre eux étaient des délétions de *UBE3A*, 27 avaient des antécédents d'épilepsie et 13 suivaient un traitement comprenant au moins deux antiépileptiques. Les comorbidités les plus fréquentes après l'épilepsie étaient les symptômes psychiatriques, la scoliose, le surpoids, la constipation et les problèmes ophtalmologiques. 40% ont dû être hospitalisés à l'âge adulte, cinq ont été institutionnalisés et 24 ont bénéficié de thérapies non médicales. Le médecin responsable était le neurologue dans la plupart des cas, suivi du neuropédiatre.

Les études au-delà de l'enfance sont justifiées et vont être poursuivies à l'avenir. Il s'agit ici de la première étude espagnole sur les adultes porteurs du SA qui couvre un large éventail de conditions sociales et médicales de ces patients.

Quantification du développement moteur chez les patients atteints du SA

"Quantitative measures of motor development in Angelman syndrome."

Duis et al., American journal of medical genetics. 2023

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37019838/>

Cet article est une analyse clinique de la marche de patients SA permettant de quantifier les mouvements. Ceci permet d'étudier un changement inadapté observé dans le schéma de marche et un résultat objectif du changement.

La technologie basée sur les capteurs de pression, la surveillance inertielle et de l'activité, ainsi que l'analyse quantifiée de la marche (IGA pour *Instrumented Gait Analysis*) ont été utilisées pour définir les anomalies motrices dans le SA. Les paramètres spatiotemporels de la marche des personnes porteuses du SA montrent des déficiences dans la performance de la marche à travers la vitesse de marche, la longueur du pas, la largeur du pas et le ratio de marche. Les personnes avec SA marchent avec des longueurs de pas réduites, une largeur de pas accrue ainsi qu'une plus grande variabilité.

La cinématique tridimensionnelle des mouvements a montré une augmentation de l'inclinaison antérieure du bassin, de la flexion de la hanche et de la flexion du genou. Des analyses d'électromyographie dynamique ont montré une activation prolongée des extenseurs du genou, associée à une diminution de l'amplitude des mouvements et à la présence de contractures de flexion de la hanche. L'utilisation de plusieurs modalités de suivi de la marche a révélé que les personnes porteuses du SA modifient leur schéma de marche et adoptent un schéma de marche en flexion du genou. Des études transversales portant sur des personnes porteuses de SA montrent une régression vers ce schéma de marche inadapté au fil du développement chez les SA âgés de 4 à 11 ans.

De manière inattendue, les SA ne présentaient pas de spasticité (rigidité accrue des muscles d'origine neuromusculaire) associée au changement du schéma de marche. Les mesures quantitatives multiples du schéma moteur peuvent offrir des biomarqueurs précoces du déclin de la marche correspondant aux périodes critiques d'intervention, un aperçu des stratégies de gestion appropriées, des résultats primaires objectifs et des indicateurs précoces d'événements indésirables.

Altération de la morphologie cérébrale chez les patients porteurs du SA.

"Cortical and subcortical morphological alteration in Angelman syndrome."

Du et al., *Journal of neurodevelopmental disorders*. 2023 Février

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788499/>

L'objectif de cette publication est d'étudier la morphométrie du cerveau des patients porteurs du SA et de déterminer si l'épilepsie est associée au développement du cerveau.

Les études portent sur 73 patients porteurs du SA et 26 témoins neurotypiques (contrôle : C) qui ont bénéficié d'une IRM cérébrale structurale à haute résolution. Les différences entre le groupe C et le groupe SA, ainsi qu'entre les patients au sein du groupe SA avec crises (SA-Se) et les patients SA sans crises (SA-NSe) ont été appareillées selon l'âge et le sexe puis comparées. Le volume de matière grise, l'épaisseur corticale (CTH) et l'indice de gyrification locale (LGI) ont été évalués pour analyser l'altération de la structure corticale et sous-corticale dans le cerveau des patients porteurs du SA. L'indice de gyrification locale (LGI) est une mesure utilisée en neuroimagerie pour évaluer le degré de plissement, appelé gyrification, du cerveau. La gyrification fait référence aux plis et aux sillons présents à la surface du cerveau, qui augmentent la surface corticale et permettent un emballage plus dense des neurones.

Le premier résultat rapporté est une diminution significative du volume de matière grise dans les noyaux sous-corticaux, le cortex et le cervelet des enfants porteurs du SA par rapport au groupe contrôle (groupe C). Cependant, le volume de matière grise des patients porteurs du SA dans le précuneus inférieur était significativement plus élevé. Deuxièmement, les patients porteurs du SA présentaient une augmentation significative de l'indice de gyrification locale dans l'ensemble du cerveau par rapport aux patients contrôle. Troisièmement, la comparaison des groupes SA-Se et SA-NSe a révélé une diminution significative du volume du noyau caudé dans le groupe SA-Se. Enfin, lors

de la sélection du noyau caudé et le précuneus comme ROI (*region of interest*) pour l'analyse volumétrique, il est ressorti que le groupe AS possède une augmentation significative de la LGI dans le précuneus et une réduction de la CTH dans le précuneus droit. Entre les groupes diagnostiqués du SA mais avec ou sans crise (SA-Se vs SA-NSe), le groupe SA-Se, donc avec crise, présentait une densité significativement plus faible dans le caudé, tandis que seule la CTH dans le précuneus gauche présentait une différence significative.

L'ensemble de ces résultats a révélé des altérations morphologiques corticales et sous-corticales chez les patients porteurs du SA, comprenant une diminution globale du volume cérébral dans le noyau sous-cortical, une augmentation du volume de matière grise du précuneus, ainsi que l'augmentation du LGI et la réduction du CTH dans l'ensemble du cerveau. Les anomalies cérébrales étaient plus marquées chez les patients souffrant de crises d'épilepsie, ce qui suggère que l'apparition de crises d'épilepsie peut être liée à des changements cérébraux anormaux.

Profil neurovisuel d'enfants atteints du SA.

"Neurovisual profile in children affected by Angelman syndrome."

Galli et al., Brain & development. 2023 Février

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36344336/>

Les enfants porteurs du SA sont connus pour avoir des troubles moteurs, cognitifs, de langage mais aussi des troubles ophtalmologiques comme du strabisme et une hypopigmentation du fond de l'œil. Une hypopigmentation peut augmenter la sensibilité à la lumière et affecter la vision dans certaines conditions d'éclairage.

L'objectif de cette étude est de détailler le profil neurovisuel des enfants porteurs du SA et d'explorer de possibles relations entre génotype et phénotype (c'est à dire s'il y a une relation entre les informations génétiques de l'enfant et ses caractéristiques observables comme son apparence physique et son anatomie par exemple).

Lors de l'étude, 37 enfants ayant un diagnostic moléculaire de SA confirmé ont été recrutés. Tous les enfants ont subi une évaluation neurovisuelle complète enregistrée par vidéo, comprenant l'évaluation des aspects ophtalmologiques, des fonctions oculomotrices et des capacités visuelles de base.

Les observations effectuées ont permis de déterminer que tous les enfants avaient des troubles visuels majoritairement caractérisés par des erreurs de réfraction ce qui affecte la capacité de l'œil à se focaliser sur des objets, des changements dans le fond de l'œil de l'enfant ou du strabisme ce qui va aussi affecter la vision. Des mouvements saccadés des yeux et une acuité visuelle réduite sont des éléments qui peuvent être présents dans les profils neurovisuels qui ont été effectués.

En comparant les profils neurovisuels entre les sous-groupes génétiques avec et sans délétion du gène *UBE3A*, les chercheurs ont constaté une corrélation statistique significative entre le génotype et l'hypopigmentation du fond d'œil, les poursuites lisses discontinues et les anomalies de la sensibilité au contraste étant plus fréquentes dans le sous-groupe avec délétion.

Les conclusions de cette étude sont que les patients porteurs du SA présentent un spectre large de troubles neurovisuels ce qui engendre un profil clinique cohérent avec déficience visuelle d'origine corticale. De plus, les sujets avec une délétion présentent un phénotype visuel plus sévère en ce qui concerne les changements au niveau du fond d'œil, les mouvements oculaires et la sensibilité au contraste. La détection précoce de ces fonctions visuelles altérées peut aider à promouvoir la mise en

place de programmes de rééducation neurovisuelle qui peuvent améliorer la vision, les capacités neuromotrices et cognitives des enfants.

Analyse quantitative des électro-encéphalogrammes (EEG) dans le SA.

“Quantitative EEG Analysis in Angelman Syndrome: Candidate Method for Assessing Therapeutics.”

Martinez et al., Clinical EEG and neuroscience. 2023 Mars

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33203220/>

L'objectif de ces études est d'utiliser des techniques quantitatives d'électroencéphalographie (qEEG) sur des données provenant d'enfants porteurs de SA en utilisant l'analyse de puissance spectrale, et d'évaluer si ce type d'analyse pourrait constituer un biomarqueur potentiel et une méthode quantitative pour évaluer les thérapies.

L'EEG est une technique d'enregistrement qui mesure l'activité électrique du cerveau en utilisant des électrodes placées sur le cuir chevelu. Le signal EEG est composé de différentes fréquences, qui représentent les différentes oscillations électriques produites par le cerveau. La puissance spectrale des enregistrements d'EEG est quant à elle, une quantification de la distribution de l'énergie des signaux électriques cérébraux dans les différentes fréquences.

Pour faire simple, la puissance spectrale, exprimée en densité spectrale de puissance (DSP), représente la quantité d'énergie contenue dans chaque bande de fréquence du signal EEG.

Les auteurs ont tout d'abord évalué la puissance spectrale des enregistrements EEG de base recueillis auprès d'enfants porteurs de SA par rapport à des témoins neurotypiques appariés selon l'âge, ce qui a corroboré le résultat précédemment rapporté d'une augmentation de la puissance totale entraînée par une puissance delta élevée chez les enfants porteurs de SA.

Les chercheurs ont ensuite analysé rétrospectivement les données collectées lors d'un essai clinique évaluant la sécurité et la tolérabilité de la minocycline (3 mg/kg/jour) pour comparer les enregistrements prétraitement d'enfants porteurs du syndrome d'Angelman (âgés de 4 à 12 ans) à l'activité EEG à la fin du traitement et après l'arrêt complet du traitement au moment du 'wash-out' (*i.e.* lorsque le médicament a été entièrement éliminé de l'organisme) en ce qui concerne la puissance spectrale EEG et les événements épileptiformes. Les résultats de cette analyse ont montré qu'au départ et durant le traitement à la minocycline, les sujets porteurs de SA ont montré une augmentation de la puissance delta, associées au sommeil profond et à certains troubles neurologiques ; cependant, après l'arrêt du traitement à la minocycline, les sujets porteurs de SA avaient une puissance spectrale EEG et une activité épileptique significativement réduites.

Les résultats de cet article soutiennent l'utilisation de l'analyse qEEG dans l'évaluation de la SA et suggèrent que cette technique peut être utile pour évaluer l'efficacité thérapeutique dans la SA. La quantification de la puissance spectrale des EEG dans le SA pourrait donc devenir une mesure importante dans le suivi des thérapeutiques afin d'évaluer l'efficacité globale.

Diagnostic du syndrome de Prader-Willi et du SA par séquençage nanopore *long read* ciblé

“Diagnosis of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome by targeted nanopore long-read sequencing.”

Yamada et al., European journal of medical genetics. 2023 Février

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36587803/>

On appelle un îlot CpG une région sur l'ADN riche du dinucléotide CG (enchaînement d'un C puis d'un G). Ces profils en îlot sont généralement associés à des régions promotrices, c'est-à-dire, des régions régulatrices en amont de tous les gènes qui sont impliqués dans le contrôle de l'expression des gènes.

L'îlot CpG flanquant la région promotrice du gène *SNRPN* (gène impliqué dans le syndrome de Prader-Willi) contient des sites CpG complètement méthylés dans l'allèle d'origine maternelle et non méthylés dans l'allèle d'origine paternelle. Les allèles non méthylés et méthylés sont tous deux observés chez les individus neurotypiques. En revanche, seul l'allèle méthylé est observé chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi, tandis que seul l'allèle non méthylé est observé chez ceux atteints du SA. Par conséquent, la détection d'un niveau de méthylation aberrant dans la région est fondamentale pour le diagnostic moléculaire du syndrome de Prader-Willi et du SA.

Les auteurs ont mis au point un test de séquençage à *long read* (i.e. séquences de grande taille par rapport à un séquençage classique) qui permet de distinguer les sites CpG méthylés et non méthylés dans cette région chromosomique par la différence d'intensité du courant généré par les lectures des nanopores. Ils ont diagnostiqué avec succès 4 patients atteints du syndrome de Prader-Willi et 3 patients atteints du SA en ciblant les régions différentiellement méthylées. L'analyse simultanée du nombre de copies, l'analyse de l'homozygotie et l'analyse des variantes structurelles ont également permis aux auteurs de délimiter avec précision les mécanismes pathogènes sous-jacents, notamment la délétion brute, l'hétérodisomie uniparentale (2 chromosomes différents hérités du même parent), l'isodisomie uniparentale (2 chromosomes identiques hérités du même parent) ou le défaut d'empreinte.

En outre, les autres de cet article ont montré une méthylation spécifique de l'allèle dans les régions différentiellement méthylées liées à l'empreinte sur d'autres régions tels que les chromosomes 6, 7, 11, 14 et 20 chez un individu neurotypique, 4 patients porteurs du Prader-Willi et 3 patients SA.

Par conséquent, la méthode actuellement rapportée est susceptible d'être applicable au diagnostic des troubles de l'empreinte autres que le syndrome de Prader-Willi et le SA.

3. Articles de recherche fondamentale

Une étude d'association de la méthylation de l'ADN et de l'expression de gènes dans le SA.

"An Association Study of DNA Methylation and Gene Expression in Angelman Syndrome: A Bioinformatics Approach."

Int J Mol Sci. 2022 Août, Julia Panov, Hanoch Kaphzan

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36012404/>

Malgré de nombreuses études, la pathophysiologie du SA reste complexe et a été principalement explorée dans des modèles de rongeurs. Dans cet article, pour la première fois, les auteurs ont utilisé une approche multi-omique au niveau épigénomique (analyse globale de la méthylation de l'ADN sur l'ensemble du génome) et au niveau du transcriptome (analyse globale de l'expression de l'ensemble des gènes), sur des neurones d'origine humaine. En rassemblant les informations disponibles dans les bases de données publiques, ils ont trouvé des régions du génome à proximité des promoteurs des gènes et recouvrant des régions transcrites des gènes qui étaient méthylées de façon différente et exprimées de façon différente dans le SA. Ils ont ainsi constaté que, dans l'ensemble, le génome du tissu cérébral *post-mortem* dans le SA était hypo-méthylé par rapport aux contrôles neurotypiques. Les auteurs ont également trouvé plus de gènes régulés à la hausse que de gènes régulés à la baisse dans le SA. Un grand nombre de ces gènes dérégulés dans les neurones obtenus à partir de patients porteurs du SA sont connus pour être essentiels au développement neuronal et au fonctionnement synaptique. Dans l'ensemble, les résultats de cette étude suggèrent une liste de gènes dérégulés qui pourraient être impliqués dans le développement du SA et ses caractéristiques pathologiques. En outre, ces gènes pourraient également jouer un rôle dans des troubles neurodéveloppementaux similaires au SA.

Génération d'une lignée de cellules souches pluripotentes induites à partir d'un patient avec SA et porteur d'une mutation de *UBE3A*.

"Generation of an induced pluripotent stem cell line from a patient with Angelman syndrome carrying *UBE3A* mutation."

Shasha Li, Qunyan Zhu, Yaoyao Cai, Qian Yang ; Stem Cell Res. 2022 Jul

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35489268/>

Afin d'étudier la pathogenèse du SA et de poursuivre la recherche d'un traitement efficace, les auteurs de cet article ont établi des cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSC) à partir d'un patient atteint du SA et porteur de la mutation p.Asp563Gly du gène *UBE3A* dans la région chromosomique maternelle 15q11.2-q13. Ils décrivent les iPSC dérivées du patient comme modèle d'étude fiable pour la recherche. Cet outil pourrait permettre de faire avancer la recherche sur le SA et son traitement.

Caractéristiques uniques du microbiome intestinal identifiées dans les modèles animaux du SA.

"Unique Features of the Gut Microbiome Characterized in Animal Models of Angelman Syndrome"

Beitnere U, Vilanova-Cuevas B, Christian SG, Taylor C, Berg EL, Copping NA, Dindot SV, Silverman JL, Gareau MG, Segal DJ.

mSystems. 2023 Feb 23;8(1):e0060822. doi: 10.1128/msystems.00608-22. Epub 2023 Jan 4.

PMID: 36598241

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36598241/>

Un grand nombre de patients atteints du SA souffrent de problèmes gastro-intestinaux associés, notamment de constipation, d'une mauvaise alimentation et de reflux. Les symptômes gastro-intestinaux associés au SA ont un impact significatif sur la qualité de vie des patients. L'association entre les retards de développement neurologique et les troubles gastro-intestinaux fait partie des preuves de plus en plus nombreuses suggérant un lien entre le cerveau et le microbiome intestinal via l'axe microbiote-intestin-cerveau.

Pour étudier les associations entre la colonisation du microbiote intestinal et le SA, les auteurs ont caractérisé le microbiome fécal dans trois modèles animaux de SA impliquant des délétions maternelles de l'*Ube3A*, à savoir la souris, le rat et le porc, comparé à un animal témoin neurotypique. Dans l'ensemble, ils ont identifié des changements dans l'abondance des bactéries dans les trois modèles animaux de SA. Des groupes bactériens spécifiques sont présents de façon plus abondante de manière significative dans tous les modèles animaux, notamment *Lachnospiraceae Incertae sedis*, *Desulfovibrios sp.* et *Odoribacter*, qui ont été par ailleurs corrélés à des troubles neuropsychiatriques.

L'ensemble de ces résultats suggère que des changements spécifiques de l'environnement local dans l'intestin sont induits par une délétion maternelle d'*Ube3a*, ne sont pas affectés par des conditions d'hébergement variables (conditions de vie des animaux), et sont détectables dans de multiples espèces de modèles animaux de petite et grande taille. Ces résultats commencent à mettre en évidence les causes mécanistes sous-jacentes des troubles gastro-intestinaux chez les patients porteurs du SA et offrent de futures options thérapeutiques pour ces patients.

Expression déséquilibrée des cotransporteurs cation-chlorure comme cible thérapeutique potentielle dans un modèle murin du SA.

“Imbalanced expression of cation-chloride cotransporters as a potential therapeutic target in an Angelman syndrome mouse model”.

Egawa et al., Sci Rep. 2023 Avril

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37069177/>

Il n'existe pas de traitement curatif du SA et les traitements des principales manifestations, y compris le dysfonctionnement cognitif ou l'épilepsie, sont encore en cours de développement. Récemment, le cotransporteur $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ importateur de Cl^- (NKCC1) et le cotransporteur $\text{K}^+\text{-Cl}^-$ exportateur de Cl^- (KCC2) ont attiré l'attention en tant que cibles thérapeutiques pour de nombreux troubles neurologiques. La dérégulation de la concentration intracellulaire de Cl^- ($[\text{Cl}^-]_i$) est généralement considérée comme l'un des mécanismes sous-jacents au dysfonctionnement neuronal causé par une expression déséquilibrée de ces cotransporteurs cation-chlorure (CCC).

Dans cet article les auteurs analysent la régulation de $[\text{Cl}^-]_i$ et les effets de la bumétanide, un inhibiteur de NKCC1, dans des modèles du SA (souris *Ube3a* m⁻/p⁺). Ils ont observé une augmentation de l'expression de NKCC1 et une diminution de l'expression de KCC2 dans les hippocampes des souris *UBE3A* m⁻/p⁺ (acronyme qui signifie que l'allèle maternel 'm' est muté mais pas l'allèle paternel 'p'). La moyenne des $[\text{Cl}^-]_i$ des neurones pyramidaux CA1 n'était pas significativement différente mais présentait une plus grande variance chez les souris *UBE3A* m⁻/p⁺. La conductance Cl^- tonique médiée par les récepteurs GABAA a été réduite, ce qui a pu contribuer au maintien d'une $[\text{Cl}^-]_i$ moyenne normale.

L'administration de bumétanide rétablit le dysfonctionnement cognitif chez les souris *UBE3A* m⁻/p⁺. La susceptibilité aux crises d'épilepsie est également réduite, quel que soit le génotype. Ces résultats suggèrent qu'une expression déséquilibrée des cotransporteurs cation-chlorure est impliquée dans le mécanisme physiopathologique des souris *UBE3A* m⁻/p⁺, bien que la $[\text{Cl}^-]_i$ moyenne ne soit pas altérée. Le blocage de NKCC1 pourrait être une stratégie thérapeutique potentielle pour les patients atteints du SA.

Perturbations topologiques de l'organisation des réseaux de la substance blanche dans le SA.

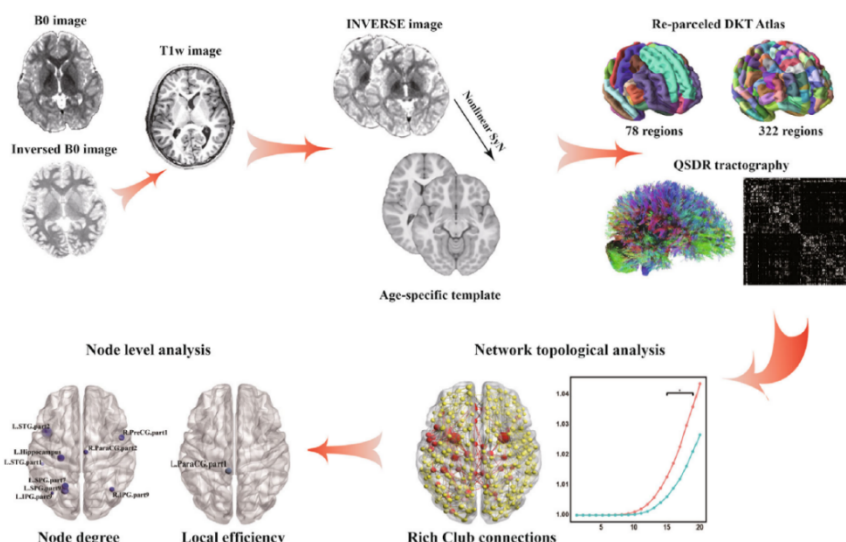
“Disrupted Topological Organization of White Matter Network in Angelman Syndrome.”

Wei et al., *Journal of magnetic resonance imaging*. 2023 Avril

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35856797/>

L'objectif de cet article est d'étudier les altérations locales et globales de la substance blanche chez les patients atteints du SA. Au total, 29 patients SA d'en moyenne 6,6 ans (sex-ratio 50 :50) et 19 témoins neurotypiques appariés selon l'âge ont été comparés.

Différentes imageries ont été réalisées afin d'évaluer les paramètres du réseau neuronal. Ces paramètres comprennent l'efficacité globale (E_g), l'efficacité locale (E_{loc}), le coefficient de petit monde (Swc), le coefficient de *rich-club* (Φ) et le degré nodal (ND) ont été estimés à partir des données d'IRM de diffusion (dMR). L'efficacité globale (E_g) mesure la capacité d'un réseau cérébral à transmettre l'information de manière efficace entre différentes régions cérébrales. L'efficacité locale (E_{loc}) mesure l'efficacité de la communication entre les voisins d'une région cérébrale spécifique lorsqu'elle est retirée du réseau. Le coefficient de petit monde (Swc) caractérise la propriété de "petit monde" du réseau cérébral. Il compare l'efficacité globale du réseau à celle d'un réseau aléatoire avec la même connectivité. Le coefficient de *rich-club* (Φ) mesure la tendance des nœuds fortement connectés (*rich-club*) à se connecter davantage entre eux que prévu par hasard. Il évalue le degré de centralité des nœuds hautement connectés dans le réseau cérébral. Le degré nodal (ND) fait référence au nombre de connexions d'un nœud spécifique dans le réseau cérébral. Il mesure la quantité de connexions d'une région cérébrale particulière avec d'autres régions.



Représentation schématique extraite de l'étude d'après Wei et al., Journal of magnetic resonance imaging. 2023

Les connexions entre les régions fortement connectées (*hub*) et les régions moins connectées (périphériques) ont également été évaluées. La corrélation entre les paramètres topologiques et l'âge pour chaque groupe a également été calculée pour évaluer le développement du cerveau.

Les patients porteurs du SA ont montré une efficacité globale (E_g) significativement plus faible et un Swc plus élevé par rapport aux témoins neurotypiques. Le coefficient de *rich-club* (Φ) a augmenté de manière significative à des niveaux plus élevés chez les patients porteurs du SA. En outre, les connexions entre les régions pivots et les régions périphériques étaient significativement interrompues chez les patients porteurs du SA.

Le cerveau des patients porteurs du SA a montré une diminution de la connectivité, représentée par une efficacité réduite du réseau par rapport aux contrôles neurotypiques. Les régions moins connectées étaient plus vulnérables dans le SA que les régions densément connectées.

Des niveaux élevés d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) au cours du développement précoce du SA modifient la capacité apoptotique des cellules précurseurs neurales en développement.

"Elevated ROS levels during the early development of **Angelman** syndrome alter the apoptotic capacity of the developing neural precursor cells."

Simchi *et al.*, *Molecular psychiatry*. 2023 Mars

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36991133/>

Bien que les rôles cellulaires de l'UBE3A ne soient pas entièrement compris, des études suggèrent que l'absence de fonction de l'UBE3A est associée à des niveaux élevés d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). A fortes doses, ces composés peuvent être toxiques pour les cellules (en réagissant avec les composés cellulaires tels que l'ADN, les protéines, les lipides, etc.). Malgré l'accumulation de preuves soulignant l'importance des ROS pendant le développement précoce du cerveau et leur implication dans différents troubles neurodéveloppementaux, les niveaux de ROS dans les cellules précurseurs neurales du SA et les conséquences sur le développement neuronal embryonnaire du SA n'ont pas été élucidés jusqu'à présent. Dans cette étude, Les auteurs montrent une aberration mitochondriale multiforme dans les cellules précurseurs neurales embryonnaires dérivées du cerveau de la SA, qui présentent un potentiel de membrane mitochondriale élevé ($\Delta\Psi_m$), des niveaux inférieurs de glutathion réduit endogène (le glutathion est une molécule protectrice qui réagit naturellement avec les ROS, ce qui les empêche d'endommager la cellule), des niveaux excessifs de ROS mitochondriaux (mROS) et une apoptose accrue par rapport aux type sauvage (WT).

De plus, les auteurs rapportent que la reconstitution du glutathion par l'ester éthylique réduit du glutathion (GSH-EE) corrige les niveaux excessifs de ROSm et atténue l'augmentation de l'apoptose dans les cellules précurseurs neurales de type SA. L'étude du déséquilibre redox du glutathion et des anomalies mitochondriales dans les cellules précurseurs neurales embryonnaires de type SA fournit un aperçu essentiel de l'implication de l'UBE3A dans le développement neuronal précoce, information qui peut constituer une voie puissante vers une vision plus large de la pathogenèse du SA.

L'autophagie induite par le déficit en UBE3A est associée à l'activation des voies AMPK-ULK1 et p53.

“UBE3A deficiency-induced autophagy is associated with activation of AMPK-ULK1 and p53 pathways.”

Hao et al., *Experimental neurology*. 2023 Mai

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36849003/>

La protéine UBE3A fonctionne à la fois comme une ligase E3 dans le système ubiquitine-protéasome (UPS) et comme un co-activateur transcriptionnel pour les récepteurs d'hormones stéroïdiennes. Cette étude montre les effets de la déficience en UBE3A sur l'autophagie dans le cervelet de souris SA et dans les cellules COS-1. Le nombre et la taille des « ponctuations immuno positifs LC3 et LAMP2 » (c'est-à-dire des autophagosomes) ont augmenté dans les cellules de Purkinje du cervelet des souris SA, par rapport aux souris de type sauvage.

Les auteurs ont observé une conversion de LC3I en LC3II chez les souris SA, comme attendu lors d'une augmentation de l'autophagie. Les niveaux d'AMPK actives et de l'un de ses substrats, ULK1, un facteur impliqué dans l'initiation de l'autophagie, ont également augmenté. La colocalisation de LC3 avec LAMP2 a augmenté et les niveaux de p62 ont diminué, ce qui indique une augmentation du flux d'autophagie. La déficience en UBE3A a également été associée à une réduction des niveaux de p53 phosphorylée dans le cytosol et à une augmentation des niveaux dans les noyaux, ce qui favorise l'induction de l'autophagie. Une induction d'une SA par l'élimination de l'expression d'UBE3A avec un ARN interférent dans les cellules COS-1 a entraîné une augmentation de la taille et de l'intensité des ponctuations immuno positives LC3 et une augmentation du rapport LC3 II/I, par rapport aux cellules traitées par l'ARN contrôle (ne ciblant pas UBE3A), ce qui confirme les résultats obtenus dans le cervelet des souris SA.

Ces résultats indiquent que la déficience en UBE3A renforce l'activité autophagique par l'activation de la voie AMPK-ULK1 et des altérations de p53.

L'expression de l'UBE3A au cours du développement postnatal précoce du cerveau est nécessaire à une maturation adéquate du striatum dorsomédian.

“UBE3A expression during early postnatal brain development is required for proper dorsomedial striatal maturation.”

Rotaru et al., *JCI insight*. 2023 Février

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36810252/>

Le rôle précis de UBE3A dans la maturation du cerveau était jusqu'à ce jour resté inconnu. Plusieurs publications antérieures ont mis en évidence une altération de la maturation striatum des modèles murins de maladies neurodégénératives, les auteurs de cet article ont étudié l'importance de UBE3A dans la maturation du striatum. Le striatum est une zone du cerveau impliqué dans un grand nombre de fonctions physiologiques telles que la motricité involontaire, ou la motivation alimentaire.

Pour étudier le rôle de cette protéine, les auteurs ont utilisé des modèles de souris Ube3a inductibles, ce qui permet à l'expérimentateur de choisir le lieu et le temps d'expression de la protéine étudiée. Ils ont pu étudier le rôle de UBE3A dans les neurones à épines moyennes (MSN) du striatum dorsomédian, une sous-région du striatum. Le modèle souris est également très largement utilisé en recherche comportementale qui est facilement analysable et quantifiable par l'apprentissage de tâches. La tâche d'appui sur le levier est un indicateur comportemental couramment utilisé chez les rongeurs pour étudier la fonction striatale, et des données antérieures ont montré que les modèles de souris SA mâles ont un apprentissage initial altéré dans cette tâche.

Les MSN des souris mutantes ont montré une maturation correcte jusqu'à 15 jours postnatal (P15) mais sont restés hyperexcitables mais avec moins d'événements synaptiques excitateurs à des âges plus avancés, ce qui indique une maturation stagnante du striatum chez les souris délétées en *UBE3A*. Le rétablissement de l'expression de l'*UBE3A* au jour 21 postnatal (P21) a totalement restauré l'excitabilité des MSN mais n'a que partiellement restauré la transmission synaptique et le phénotype comportemental du conditionnement sous-jacent.

Le rétablissement de l'expression de l'*UBE3A* au jour 70 postnatal (P70) n'a pas permis de restaurer les phénotypes électrophysiologiques et comportementaux.

D'autre part, la délétion du gène *UBE3A* après un développement du cerveau, à P45, n'a pas entraîné ces phénotypes électrophysiologiques et comportementaux.

Cette étude souligne le rôle de l'*UBE3A* dans la maturation striatale et l'importance d'une réintégration postnatale précoce de l'expression de l'*UBE3A* pour obtenir un sauvetage complet des phénotypes comportementaux associés à la fonction striatale dans le SA.

4. Articles recensant les thérapies en développement préclinique

Une thérapie ASO pour le SA qui cible une région conservée au cours de l'évolution au début de la transcription de l'*UBE3A-AS*.

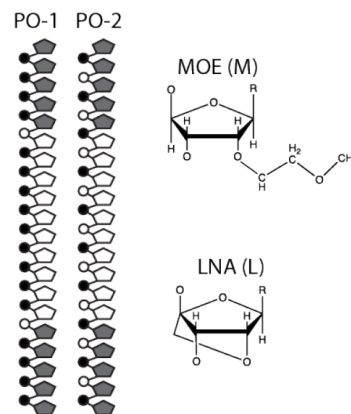
"An ASO therapy for Angelman syndrome that targets an evolutionarily conserved region at the start of the *UBE3A-AS* transcript". *Sci Transl Med.* 2023 Mar

Scott V Dindot, Sarah Christian, William J Murphy, Allyson Berent, Jennifer Panagoulas, Annalise Schlafer, Johnathan Ballard, Kamelia Radeva, Ruth Robinson, Luke Myers, Thomas Jepp, Hillary Shaheen, Paul Hillman, Kranti Konganti, Andrew Hillhouse, Kevin R Bredemeyer, Lauren Black, Julie Douville ; FIRE consortium; FIRE Consortium

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36947593/>

Cette approche thérapeutique vise à réguler l'expression du gène *UBE3A* en modifiant la fonction de l'ARN antisens, ce qui peut potentiellement restaurer la production normale de la protéine *UBE3A* dans les cellules touchées chez les individus atteints du SA. L'oligonucléotide antisens ASO cible une région conservée du gène *UBE3A* marquant le début du transcrit *UBE3A-AS*.

Les chercheurs ont conçu et optimisé chimiquement des ASOs gapmer ciblant des séquences spécifiques au début du transcrit *UBE3A-AS* humain. Ces ASOs ont une taille de 20 nucléotides, avec une alternance de squelette classique ou modifié et des ribonucléosides modifiés (cf. Illustration ci-contre). Ils correspondent à de l'ADN au milieu et de l'ARN sous les côtés.



Exemple d'ASO utilisés dans l'étude

Parties ribonucléosides (type ARN) en pentagones gris, partie desoxyribonucléoside (type ADN) en pentagones blancs. Ces sucres peuvent être modifiés chimiquement (illustration de droite). Le squelette aussi peut être modifié et correspondre à des ponts phosphodiester (comme classiquement dans les cellules, ronds blancs) ou du phosphorothioate (version modifiée, ronds noirs). Les modifications apportées rendent généralement les composés plus stables et plus efficaces (pour déclencher la dégradation de leur cible) dans la cellule.

L'équipe de recherche a montré que les ASOs ciblant cette région répriment de manière précise et efficace la transcription de *UBE3A-AS*, réactivant ainsi l'expression de l'allèle *UBE3A* paternel dans des neurones dérivés de cellules souches pluripotentes induites neurotypiques et provenant de patients atteints du SA.

De plus, ils ont montré que des ASOs ciblant l'homme, administrés dans le système nerveux central de macaques par injection lombaire intrathécale, répriment *UBE3A-AS* et réactivent l'expression de l'allèle *UBE3A* paternel dans tout le système nerveux central. Ces résultats soutiennent la progression de cette thérapie moléculaire en phase d'investigation pour le SA vers le développement clinique (ClinicalTrials.gov, NCT04259281).

Une protéine Cas13 ciblant les ARN de façon hautement fidèle restaure l'expression paternelle de l'*Ube3a* et améliore les fonctions motrices chez les souris porteuses du SA.

"A high-fidelity RNA-targeting Cas13 restores paternal Ube3a expression and improves motor functions in Angelman syndrome mice" Li *et al.*, *Mol Ther.* 2023 Feb
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36805082/>

Le SA touche exclusivement le gène UBE3A hérité de la mère. Bien qu'intacte et transcriptionnellement active, l'activité du gène UBE3A héritée du père est réduite au silence par un ARN long non codant antisens UBE3A-ATS dans les neurones.

Cet article démontre que le ciblage de l'ARN Ube3a-ATS paternel par un système CRISPR-Cas13 de haute-fidélité (hfCas13x.1) pouvait restaurer l'expression de l'Ube3a à des niveaux similaires à ceux de l'Ube3a maternel dans les neurones de souris en culture. En d'autres termes, l'injection dans les ventricules latéraux du cerveau de hfCas13x.1 a pu restaurer l'expression paternelle de l'Ube3a dans le cortex et l'hippocampe des souris SA néonatales jusqu'à 4 mois après le traitement.

Des tests comportementaux ont montré que l'expression de l'Ube3a paternel atténuait de manière significative les symptômes liés à la SA, notamment l'obésité et la fonction motrice. Nos résultats suggèrent que la suppression du long ARN antisens Ube3a-ATS médiée par hfCas13x.1 constitue potentiellement une intervention ciblée prometteuse pour la prise en charge du SA.

L'acide linoléique améliore le fonctionnement du canal PIEZO2 dans un modèle murin du SA.

"Linoleic acid improves PIEZO2 dysfunction in a mouse model of Angelman Syndrome"

Romero LO, Caires R, Kaitlyn Victor A, Ramirez J, Sierra-Valdez FJ, Walsh P, Truong V, Lee J, Mayor U, Reiter LT, Vásquez V, Cordero-Morales JF.

Nat Commun. 2023 Mar 1;14(1):1167. doi: 10.1038/s41467-023-36818-0.

PMID: 36859399

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36859399/>

PIEZO2 est un canal ionique mécanosensible essentiel à la coordination et à l'équilibre. Cet article rapporte que l'activité de PIEZO2 est réduite dans les neurones sensoriels de souris mâles et femelles déficientes en *Ube3a*, dans une lignée cellulaire de carcinome à cellules de Merkel humaines et dans des neurones sensoriels humains iPSC femelles avec *knock-down* de l'*UBE3A*, ainsi que dans des neurones dérivés de cellules souches provenant de personnes porteuses du SA. La perte de l'*UBE3A* diminue les filaments d'actine et réduit l'expression et la fonction de PIEZO2. Un régime enrichi en acide linoléique augmente l'activité de PIEZO2, la mécano-excitabilité et améliore la marche chez les souris SA mâles. Enfin, la supplémentation en acide linoléique augmente la fonction de PIEZO2 dans les neurones dérivés de cellules souches de personnes porteuses du SA. Les auteurs proposent alors un mécanisme par lequel la perte d'expression de l'*UBE3A* réduit la fonction de PIEZO2 et ils ont identifié un acide gras qui augmente l'activité du canal et améliore les déficits mécanosensoriels associés à la SA. Les sources alimentaires courantes d'acide linoléique comprennent les huiles végétales telles que l'huile de tournesol, de soja ou de maïs. On le trouve également dans les graines, les noix et les légumes verts à feuilles.

La thérapie par oligonucléotides antisens rétablit les rythmes cérébraux perturbés et le sommeil chez des modèles murins juvéniles et adultes du SA.

“Antisense oligonucleotide therapy rescues disturbed brain rhythms and sleep in juvenile and adult mouse models of Angelman syndrome”

Lee D, Chen W, Kaku HN, Zhuo X, Chao ES, Soriano A, Kuncheria A, Flores S, Kim JH, Rivera A, Rigo F, Jafar-Nejad P, Beaudet AL, Caudill MS, Xue M.

Elife. 2023 Jan 3;12:e81892. doi: 10.7554/eLife.81892.

PMID: 36594817

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36594817/>

Le gène *UBE3A* code pour la protéine ubiquitine ligase E3A et, dans les neurones, son expression à partir de l'allèle paternel est réprimée par le transcrit antisens de l'*UBE3A* (*UBE3A-ATS*). Les neurones sont donc sensibles à la perte de fonction de l'*UBE3A* maternelle. Une approche thérapeutique prometteuse pour traiter le SA consiste à réactiver l'*UBE3A* paternelle intacte en supprimant l'*UBE3A-ATS*. Des études antérieures ont montré que de nombreux phénotypes neurologiques des souris knock-out *UBE3A* maternelles ne peuvent être récupérés qu'en rétablissant l'expression de l'*UBE3A* au début du développement, ce qui indique une fenêtre thérapeutique restreinte pour le SA.

Cet article rapporte que la réduction de l'*UBE3A-ATS* par des oligonucléotides antisens chez des souris knock-out maternelles *UBE3A* juvéniles ou adultes résout les rythmes anormaux de l'électroencéphalogramme (EEG) et les troubles du sommeil, deux caractéristiques cliniques prédominantes du SA. Un point important soulevé est la corrélation entre le degré d'amélioration phénotypique et l'augmentation des niveaux de protéines *UBE3A*.

Ces résultats semblent indiquer que la fenêtre thérapeutique des thérapies génétiques pour le SA serait plus large qu'indiqué dans la littérature passée, et que le spectre de puissance de l'EEG et l'architecture du sommeil pourraient être utilisés pour évaluer l'efficacité clinique des thérapies, et donc faciliter les avancées dans le domaine.

Jusqu'à quel point le traitement est-il trop tardif ?

How late is too late for treatment?

Elife. 2023 Février

Lawrence T Reiter

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36749315/>

Le SA est un trouble neurodéveloppementale qui est considérée comme un candidat idéal pour la thérapie ASO. L'utilisation de la thérapie ASO pour interférer avec le transcrit antisens, et permettre ainsi à la copie intacte de l'*UBE3A* du chromosome paternel d'être exprimée, est une approche prometteuse pour le traitement du SA. Cependant, certains scientifiques restent sceptiques quant au potentiel de la thérapie ASO pour traiter les troubles du développement neurologique, et plusieurs questions subsistent quant à l'efficacité de ces traitements. Par exemple, quand devient-il trop tard dans le développement humain pour réactiver un gène manquant dans le système nerveux ? Existe-t-il des maladies neurogénétiques qui peuvent être guéries à l'âge adulte ? Et, si c'est le cas, quelles caractéristiques de la maladie peuvent être traitées par des thérapies ASO ?

Des recherches approfondies ont été menées pour répondre à ces questions en réactivant la copie paternelle de l'*UBE3A* dans un modèle de souris couramment utilisé pour le SA. L'un des objectifs de ces études est de déterminer quels symptômes peuvent être réduits ou éliminés. Un autre objectif, peut-être plus difficile à atteindre, est de déterminer à quel moment le gène doit être réactivé au cours du développement afin d'obtenir l'effet désiré.

En 2018, des chercheurs de l'*Erasmus Medical Center* de Rotterdam ont publié un ensemble de comportements qui peuvent être utilisés pour évaluer les phénotypes de performance motrice, de

comportement répétitif, d'anxiété et de susceptibilité aux crises d'épilepsie en utilisant des souris déficientes maternelles *Ube3a*. Ces comportements fournissent un cadre pour tester l'efficacité des médicaments qui réactivent la copie paternelle silencieuse du gène.

Cependant, il n'y a pas beaucoup d'études qui approfondissent les questions cognitives, le sommeil ou l'activité cérébrale liée à l'épilepsie qui sont connus pour être affectés dans ce modèle de souris. A présent, dans *eLife* (article ci-dessus), Mingshan Xue et ses collègues rapportent l'utilisation d'un ASO pour rétablir le schéma EEG caractéristique et le sommeil perturbé observés dans un modèle murin du SA.

Les résultats ont montré qu'après l'injection de l'ASO aux souris, les niveaux de la protéine *Ube3a* ont augmenté dans plusieurs régions du cerveau, y compris le cortex, l'hippocampe et l'hypothalamus, qui contrôle le sommeil. Il est important de noter que l'expression de l'*Ube3a* a été rétablie chez les animaux juvéniles et adultes.

Ensuite, ils ont montré que l'activité électrique dans le cerveau de ces souris est considérablement améliorée par l'injection de cet ASO, tant chez les animaux juvéniles qu'adultes. Ils ont également pu remédier au faible niveau de sommeil à mouvements oculaires rapides observé chez les individus atteints du SA.

Les résultats obtenus par Lee et ses collaborateurs montrent qu'il pourrait être possible de traiter certains aspects du SA après la naissance, et même à l'âge adulte, à l'aide d'ASO thérapeutiques. Cela remet en question la vision actuelle des symptômes du SA qui peuvent être traités, et à quel âge. Bien que l'acheminement des ASO vers le cerveau soit encore difficile, les derniers résultats sont encourageants pour les traitements potentiels du SA, et peut-être d'autres troubles du développement neurologique que l'on croyait impossibles à traiter après la naissance.

La reprogrammation transcriptionnelle rétablit le taux en UBE3A à l'échelle du cerveau et répare les phénotypes comportementaux dans un modèle de souris atteinte du SA.

“Transcriptional reprogramming restores UBE3A brain-wide and rescues behavioral phenotypes in an Angelman syndrome mouse model”.

O'Geen H, Beitnere U, Garcia MS, Adhikari A, Cameron DL, Fenton TA, Copping NA, Deng P, Lock S, Halmai JANM, Villegas IJ, Liu J, Wang D, Fink KD, Silverman JL, Segal DJ.

Mol Ther. 2023 Jan 14:S1525-0016(23)00013-8. doi: 10.1016/j.ymthe.2023.01.013. Online ahead of print.

PMID: 36641623

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36641623/>

Les auteurs montrent qu'un facteur de transcription artificiel (ATF-S1K) peut réduire au silence l'*UBE3A-ATS* dans un modèle murin adulte du SA et restaurer l'expression physiologique endogène de l'*Ube3a* paternel. Une seule injection du virus adéno-associé (AAV) exprimant l'ATF-S1K (AAV-S1K) dans la veine de la queue a permis la transduction du cerveau entier et a restauré la protéine UBE3A dans les neurones à ~25% de la protéine de type sauvage. Le traitement par ATF-S1K était hautement spécifique au site cible et aucune réponse inflammatoire n'a été détectée 5 semaines après l'administration de l'AAV-S1K. Le traitement par AAV-S1K des souris AS a montré une amélioration comportementale dans la locomotion exploratoire, une tâche impliquant les capacités motrices globales et fines, similaire à la faible déambulation et à la vitesse des patients AS. La spécificité et la tolérance d'une seule injection d'AAV-S1K pour le traitement de la SA démontrent que l'utilisation des ATF est une approche translationnelle prometteuse pour la SA.

5. Articles sur la communication et le cadre de vie des proches

Compétences développementales des personnes atteintes du SA évaluées à l'aide de l'échelle Bayley-III.

« Developmental Skills of Individuals with **Angelman Syndrome** Assessed Using the Bayley-III”

Sadhvani A, Wheeler A, Gwaltney A, Peters SU, Barbieri-Welge RL, Horowitz LT, Noll LM, Hundley RJ, Bird LM, Tan WH.

J Autism Dev Disord. 2023 Feb;53(2):720-737. doi: 10.1007/s10803-020-04861-1. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33517526

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33517526/>

Cet article est une description du développement de 236 enfants atteints du SA à l'aide des échelles de Bayley—III pour le développement des nourrissons et des enfants en bas âge. Le Bayley-III est conçu pour évaluer les compétences dans les domaines cognitifs, de la communication réceptive, de la communication expressive, de la motricité fine et de la motricité globale chez les enfants de la naissance à 42½ mois. En outre, il ne repose pas fortement sur les aptitudes verbales ou la planification motrice, ce qui permet à toutes les personnes porteuses du SA de réaliser la plupart des tâches malgré leur manque de communication verbale.

Étant donné que la majorité des personnes de l'échantillon étaient au-dessus de la limite d'âge supérieure pour les scores standard référencés par la norme, des équivalents de score de croissance et des scores équivalents à l'âge ont été utilisés dans les analyses de cette étude. Les équivalents des scores de croissance sont utilisés pour déterminer les changements individuels relatifs dans chaque domaine au fil du temps. Ces équivalents de score de croissance sont basés sur la théorie de la réponse à l'item et sont sur une échelle d'intervalle. Ils sont directement dérivés des scores bruts à l'aide d'une table de conversion figurant dans le manuel de Bayley (tableau B6, p. 219, Bayley 2006). Les scores de croissance sont corrigés en fonction de l'âge et se situent entre 200 et 800 (moyenne = 500, écart-type = 100). Tous les psychologues du site avaient une grande expérience du travail avec des personnes porteuses du SA et de l'administration du Bayley-III.

Les résultats de l'article montrent que les personnes porteuses du SA continuent de progresser lentement dans leur développement jusqu'à l'âge de 12 ans au moins, à raison d'environ 1 à 2 mois par an sur la base du score équivalent à l'âge et de 1 à 16 points de croissance par an en fonction du sous-type moléculaire et du domaine.

Les enfants présentant une délétion ont des scores plus faibles au départ et un rythme d'acquisition des compétences plus lent, tandis que les enfants présentant une mutation intragénique sur *UBE3A* ont obtenu des scores plus élevés ainsi que des taux d'acquisition des compétences plus importants dans tous les domaines. Les profils de développement des enfants présentant un défaut d'empreinte et ceux porteurs d'une disomie uniparentale paternelle étaient similaires.

Troubles du sommeil et SA : effets d'un programme d'intervention comportementale.

"Sleep problems in children with **Angelman Syndrome**: The effect of a behavioral intervention program". Bindels-de Heus KGCB, Hooven-Radstaake MT, Legerstee JS, Hoopen LWT; ENCORE Expertisecenter for AS; Dieleman GC, Moll HA, Mous SE, de Wit MY.
Res Dev Disabil. 2023 Feb 6;135:104444. doi: 10.1016/j.ridd.2023.104444. Online ahead of print. PMID: 36753818

L'objectif de cette étude a été d'explorer les effets d'un programme comportemental d'une durée de 6 semaines sur les problèmes de sommeil des patients ayant SA. Ces problèmes de sommeil sont peu étudiés et difficiles à améliorer. L'étude se déroule sur des enfants de 2 à 18 ans ayant SA et des troubles de sommeil avec un groupe d'enfants qui suivent le programme d'intervention comportemental comparé à un autre groupe d'enfants contrôles qui ne suivent pas le programme. Le programme incluait des visites à domicile, une intervention psycho-éducative qui vise à ce que l'enfant soit plus conscient des difficultés psychologiques qui lui font face à cause du SA et comment mieux les gérer, un retour d'information basé sur l'observation directe de la routine du coucher et des séquences vidéo de la nuit, ainsi que des techniques de traitement comportemental par un thérapeute comportementaliste.

Concernant le programme d'intervention comportementale, il a été développé spécialement pour cette étude et basé sur d'autres protocoles préexistants pour des enfant sujet à des retards développementaux (Allen et al., 2013, Didden and Sigafos, 2001, Jan et al., 2008, Spruyt and Curfs, 2015) et a été adapté pour des enfants porteurs du SA. Tout d'abord, les parents ont reçu des informations générales sur le sommeil et les différents troubles de celui-ci ainsi que les potentielles interventions comportementales qui peuvent être effectuées en réponses à ces troubles. Un thérapeute comportemental est passé deux fois chez les parents de l'enfant sujet au programme. Lors de la première visite, il a analysé l'enfant et donné des conseils individuels à chaque famille.

Les techniques de traitement comportemental spécifiques qui ont été recommandées étaient le recul du coucher (*bedtime fading*), l'extinction progressive (*gradual extinction*) et l'éloignement progressif (*gradual distancing*).

Le recul du coucher implique de retarder progressivement l'heure du coucher en fonction du temps qu'il faut pour s'endormir. Par exemple, si une personne met actuellement une heure pour s'endormir à minuit, elle retardera son heure de coucher à 00h30 jusqu'à ce qu'elle s'endorme plus rapidement, puis elle pourra progressivement avancer son heure de coucher à nouveau. Cette technique peut aider à réduire l'anxiété de l'endormissement en permettant à la personne de se coucher au moment où elle se sent vraiment somnolente.

L'extinction progressive implique de réduire progressivement les réponses de l'entourage à des comportements perturbateurs au moment du coucher, comme les pleurs ou les cris. L'idée est d'apprendre à l'enfant à s'endormir seul sans être réconforté chaque fois qu'il se réveille la nuit.

Enfin, l'éloignement progressif consiste à progressivement réduire la présence physique de l'entourage au moment du coucher, comme dormir dans une pièce séparée ou passer de dormir à côté du lit de l'enfant à dormir sur un matelas au sol, puis finalement sortir de la chambre. Cette technique peut aider à réduire la dépendance de la personne à la présence de quelqu'un d'autre pour s'endormir.

Une semaine après la première visite du thérapeute; un appel a été effectué entre les parents et le thérapeute pour discuter des avancées de l'enfant, de potentiels problèmes rencontrés. Les parents ont aussi dû au cours de l'intervention comportemental remplir un suivi du sommeil de l'enfant pour évaluer les effets de la thérapie et l'ajuster si nécessaire.

Durant ce programme il y a aussi des retours qui sont fait sur les conditions de sommeil du patient par des vidéos prises lors de la nuit. Les durées de sommeil de l'enfant comme des parents, le comportement lors de la journée et la qualité de vie en générale.

Les résultats obtenus de cette étude sont qu'il y aurait une diminution du temps de veille des enfants ayant reçu le programme d'intervention comportemental qui a pu être observé par les vidéos enregistrées durant la nuit. De plus, il a été observé un impact positif sur le temps de sommeil total qui serait persistant dans le temps et améliore la qualité de vie de l'enfant atteint du SA mais aussi de la famille qui l'entoure.

Attention sociale et modulation socio-émotionnelle de l'attention dans le SA : une étude par *eye-tracking*.

"Social attention and social-emotional modulation of attention in Angelman syndrome: an eye-tracking study". Micheletti S, Vivanti G, Renzetti S, Lanaro MP, Martelli P, Calza S; Social Attention in Angelman Study Group; Fazzi E.

Sci Rep. 2023 Feb 28;13(1):3375. doi: 10.1038/s41598-023-30199-6.

PMID: 36854878

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36854878/>

Les individus porteurs du SA possèdent en général un phénotype social caractérisé par une communication sociale difficile et une motivation importante pour l'interaction sociale. Cependant ce phénotype social est encore mal connu et compris. Cette étude vise à examiner les modèles d'attention sociale et la modulation sociale de l'attention dans le SA.

Pour cela, 24 personnes atteintes du SA et 21 jeunes enfants neurotypiques ayant un âge mental similaire ont visualisé des vidéos présentant des acteurs inconnus effectuant des actions simples dans deux conditions : une condition ludique, dans laquelle l'acteur a affiché des émotions faciales positives, et une condition neutre, dans laquelle l'acteur a affiché une expression faciale neutre.

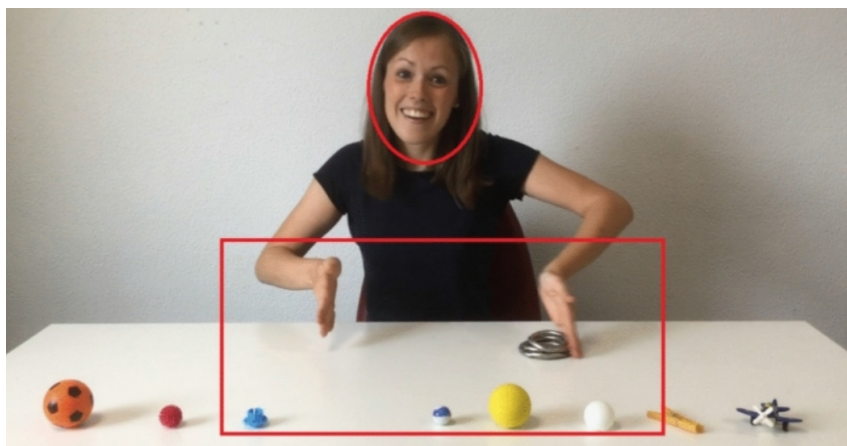


Figure : exemple de vidéo vu par les patients. La ligne ovale rouge représente une zone d'intérêt pour le visage, et la ligne rectangulaire rouge représente une zone d'intérêt pour l'action. Issue de l'article.

Durant la phase passive d'observation des vidéos, la proportion de temps passée à regarder les deux régions d'intérêts (le visage, et les actions effectuées par les acteurs) est examinée en utilisant la technologie du suivi oculaire (*eye-tracking*). Cette technologie est généralement utilisée pour étudier les mouvements des yeux en réponse à différents stimuli visuels, tels que des images, des vidéos ou des interfaces utilisateur. Le suivi oculaire se fait à l'aide d'un équipement spécialisé, comme une caméra infrarouge ou un dispositif de balayage laser. Ces équipements sont capables de détecter les mouvements des yeux en mesurant la réflexion de la lumière sur la pupille et la cornée.

Il a été constaté que la condition ludique a suscité une proportion accrue de la durée des fixations sur le visage de l'acteur par rapport à la condition neutre, de manière similaire dans les groupes étudiés. De plus, la proportion de la durée des fixations sur la zone d'action était similaire entre les groupes dans les deux conditions. Cependant, les enfants atteints du SA ont regardé le visage de l'acteur pendant une durée plus courte que le groupe de comparaison dans toutes les conditions. Ce modèle offre une nouvelle perspective sur le phénotype social complexe des enfants porteurs du SA.

Compréhension du langage parlé chez les enfants et les adultes atteints du syndrome d'Angelman.

“Spoken language comprehension in children and adults with Angelman Syndrome”

Alexandra P Key, Sydney Roth, Courtney Venker

PMID: 36365206

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36244082/>

L'évaluation objective des capacités de communication réceptive chez les personnes qui ne parlent pas, à l'aide de mesures comportementales standardisées, peut être compliquée par la coexistence de déficiences intellectuelles et de difficultés motrices. Le suivi oculaire pendant l'écoute peut offrir une approche complémentaire informative pour évaluer directement les capacités de langage réceptif. Cette étude a examiné la faisabilité des mesures du regard comme indice de la compréhension du langage parlé chez des enfants et des adultes non parlants atteints du SA en utilisant une procédure de regard pendant l'écoute. Les enfants au développement « normal » ont fourni un ensemble de données de référence. Les soignants principaux des participants porteurs du SA ont rempli des questionnaires standardisés pour caractériser les aptitudes à la communication et le fonctionnement adaptatif général.

Les données sur le regard des participants porteurs du SA, en particulier chez les personnes qui, selon les soignants, ont un vocabulaire réceptif plus étendu et un meilleur fonctionnement communicatif adaptatif, ont démontré le profil de compréhension attendu, reflété par la probabilité accrue de regarder les images cibles après qu'elles aient été nommées oralement *versus* sans dénomination. Cependant, la vitesse de traitement, temps de réaction du regard, était significativement plus lente chez les participants avec SA que dans le groupe au développement normal.

Pour conclure, les paradigmes basés sur le regard pourraient constituer une mesure informative des processus de communication réceptive chez les participants qui ne sont pas en mesure d'effectuer les évaluations comportementales standardisées traditionnelles.

Exploration de la capacité de communication chez les personnes atteintes du SA: Résultats d'entretiens qualitatifs avec les proches.

“Exploring Communication Ability in Individuals With Angelman Syndrome: Findings From Qualitative Interviews With Caregivers.”

Zigler et al., American journal on intellectual and developmental disabilities. 2023 Mai

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37104863/>

Les déficits de communications des personnes atteintes du SA ont un impact sur la qualité de vie des patients et de leur famille. Une quantité limitée d'études ont été effectuées pour analyser leur manière de communiquer et donc celle-ci est encore mal comprise.

Afin d'obtenir plus d'information à ce sujet l'équipe de recherche a effectué des entretiens avec la famille et les soignants des individus ayant le SA. Les personnes proches du patient ont alors pu décrire précisément comment l'enfant communique de manière quotidienne.

Les résultats obtenus étaient en accord avec ce qui est décrit dans la littérature et va pouvoir être utilisé pour aider des familles à communiquer avec leur enfant ayant SA ou pour du personnel soignant qui pourrait mieux comprendre leur patient.

D'autres études sur les comportements et la communication des enfants SA effectuées sur des populations plus grandes seront nécessaires afin d'obtenir des résultats statistiques robustes et de mieux comprendre le comportement des individus SA pour mieux les accompagner au quotidien.

Qualité de vie liée à la santé et utilisation de médicaments chez les personnes avec SA.

"Health-related quality of life and medication use among individuals with Angelman syndrome."

Khan et al., Quality of life research. 2023 Juillet

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37039911/>

L'objectif de cette analyse est de décrire la qualité de vie liée à la santé (QVLS), les antécédents médicaux et l'utilisation de médicaments chez les adolescents et les adultes atteints du SA.

L'analyse utilise les données de base recueillies au cours de l'étude STARS, un essai en double aveugle, placebo contre le gaboxadol chez les adolescents et les adultes atteints du SA. La QVLS a été estimée à l'aide d'un questionnaire rempli par les soignants. Il s'agit du questionnaire EuroQoL 5-Dimension 5-Niveau (EQ-5D). L'EQ-5D se compose de deux parties, une description à 5 dimensions et une échelle visuelle analogique (EVA). Le score d'utilité dérivé de l'EQ-5D va de 0 à 1, 1 signifiant une santé "parfaite" et l'EVA va de 0 à 100 signant également une santé "parfaite".

Cette étude a inclus 87 personnes porteuses du SA. Le score d'utilité moyen était de $0,44 \pm 0,20$ et le score VAS de $84 \pm 1,5$. Les données de l'EQ-5D indiquent que les soins personnels, la mobilité et les activités quotidiennes sont les plus touchés. Tous les adolescents (100 %) et la plupart des adultes (93 %) avaient au moins des problèmes modérés dans les activités d'autosoins, comme se laver ou s'habiller. Plus de la moitié (55 %) des adolescents et des adultes avaient au moins des problèmes modérés de mobilité et d'activités habituelles. Environ 30 % des adolescents et des adultes avaient des problèmes modérés à extrêmes d'anxiété ou de dépression. Une forte utilisation concomitante de médicaments a été observée dans les deux groupes d'âge, avec une moyenne de 5 médicaments par personne. Cette étude met finalement en évidence l'impact du SA sur la qualité de vie liée à la santé et l'utilisation des médicaments chez les adolescents et les adultes porteurs du SA.