

Veille scientifique 2025

Le syndrome d'Angelman

Publications parues entre Janvier et Décembre 2025

Maëlle CADIOU

(Doctorante au Centre de Recherche des Cordeliers et Alumni de l'ENS Paris-Saclay,
ancienne étudiante de la Professeure Stéphanie BURY-MONE)

Table des matières

1) INTRODUCTION : DÉFINITION DU SYNDROME D'ANGELMAN ET CADRE CLINIQUE.....	2
Cadre clinique et diagnostic.....	2
Mécanismes génétiques et empreinte parentale.....	2
2) ARTICLES DE RECHERCHE AUTOUR DU DIAGNOSTIC ET DE LA RECHERCHE DE BIOMARQUEURS DU SA.....	4
Méthodes de diagnostic	4
Nouvelles technologies de diagnostic et de suivi.....	7
3) AVANCÉES EN RECHERCHE FONDAMENTALE.....	9
Mécanismes génétiques et moléculaires.....	9
Régulation, structure et cibles d'UBE3A.....	9
Impact sur la plasticité synaptique et l'excitabilité neuronale.....	11
Architecture génomique et diagnostics différentiels	17
Modèles d'étude du SA	19
Méthodes d'analyse comportementale et outils computationnels	23
Outils moléculaires et fonctionnels.....	24
4) RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT ET RECHERCHE PRÉCLINIQUE	26
Avancées thérapeutiques	27
5) ESSAIS CLINIQUES	36
Recensement des essais cliniques en cours relatifs au SA	37
Recensement des essais cliniques terminés	41
Autres études cliniques en cours	44
Échelles cliniques et évaluation des symptômes	46
Biomarqueurs	48
6) DESCRIPTION ET PRISE EN CHARGE DES SYMPTÔMES	50
Autisme et hyperactivité	51
Sommeil.....	52
Épilepsie	55
Alimentation, troubles gastro-intestinaux et digestifs, déglutition	56
Motricité.....	60
7) QUALITÉ DE VIE ET ASPECTS PSYCHOSOCIAUX	61
Interactions et communication	61
Vie quotidienne.....	64
Santé et bien-être des aidants	65
Représentations sociales, information et regard sociétal	69

1) INTRODUCTION : DÉFINITION DU SYNDROME D'ANGELMAN ET CADRE CLINIQUE

Aspects moléculaires du Syndrome d'Angelman : Définir une nouvelle voie pour l'avenir (Martins de Almeida F., Tonazzini I. et Daniele S., Revue parue dans *Biomolécules & Biomedicine*, Août 2025)

DOI : [10.17305/bb.2025.11724](https://doi.org/10.17305/bb.2025.11724)

Le syndrome d'Angelman (SA) est une maladie neurogénétique¹ rare qui s'inscrit dans le cadre des troubles neurodéveloppementaux. Identifié pour la première fois en 1965 par le pédiatre Harry Angelman, il touche entre 1 naissance sur 10000 à 20000, ce chiffre étant difficile à estimer en raison d'un diagnostic parfois tardif ou manquant. Ce syndrome affecte aussi bien les individus de sexe masculin que féminin, sans distinction ethnique ou géographique.

Cadre clinique et diagnostic

Bien que le développement prénatal et la naissance soient généralement normaux, les signes de retard de développement deviennent perceptibles vers l'âge de six mois. Le diagnostic est souvent posé entre 12 et 30 mois en raison de symptômes qui recourent d'autres troubles neurologiques.

Les caractéristiques cliniques du SA sont à la fois complexes et distinctives. Le cadre clinique se caractérise par :

- Un retard de développement sévère et une déficience intellectuelle
- Une absence de langage oral ou une élocution très limitée
- Des troubles de l'équilibre et du mouvement d'origine neurologique (ataxie)
- Un phénotype comportemental unique : une disposition joyeuse, des rires fréquents et parfois non motivés, ainsi qu'une hyperactivité motrice
- Des comorbidités fréquentes comme l'épilepsie (environ 80% des cas), des troubles du sommeil, une microcéphalie postnatale (réduction du périmètre crânien après la naissance), ainsi que des particularités morphologiques telles qu'un visage distinctif avec un menton proéminent et des yeux profonds.
-

Mécanismes génétiques et empreinte parentale

La cause biologique du SA réside dans la perte de fonction du gène *UBE3A*, situé sur le chromosome 15 (région 15q11-q13). Ce gène code pour une protéine appelée Ubiquitine-protéine ligase E3A (également appelée UBE3A ou E6AP), essentielle au processus d'ubiquitination². Ce mécanisme permet de marquer et de dégrader les protéines cellulaires superflues. Son absence perturbe donc lourdement la plasticité des neurones et la signalisation cellulaire.

Le gène *UBE3A* est soumis à un mécanisme épigénétique³ appelé empreinte parentale, un phénomène qui détermine l'expression d'un gène par un seul des deux allèles parentaux. Dans les neurones, seul l'allèle maternel est exprimé, tandis que l'allèle paternel reste

¹ Maladie neurogénétique : maladie neurologique d'origine génétique

² Ubiquitination : processus par lequel une petite protéine, appelée ubiquitine, est fixée sur une autre protéine pour indiquer ce qu'elle doit devenir, le plus souvent sa destruction ou la régulation de son activité dans la cellule.

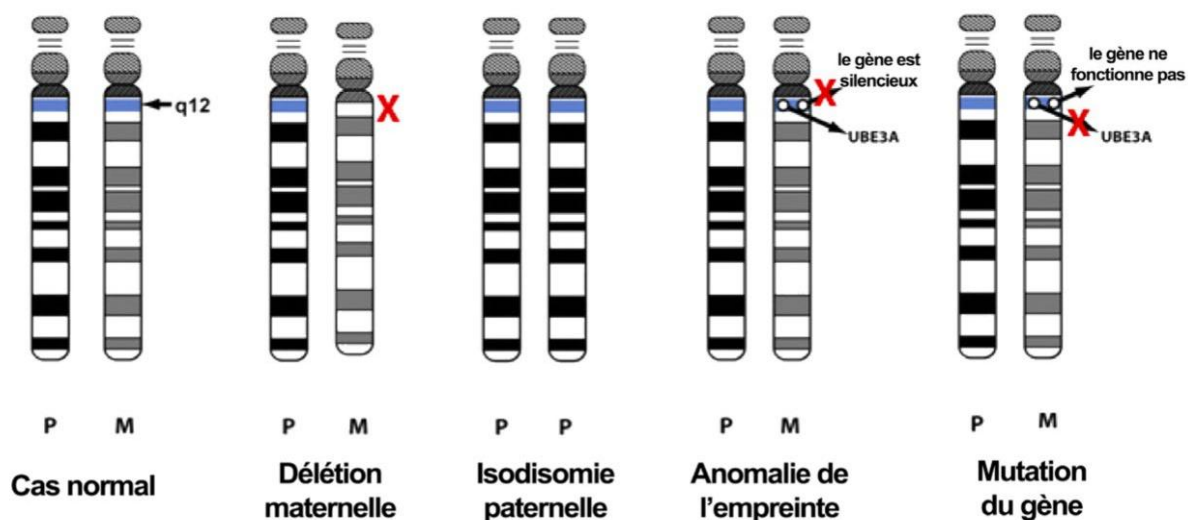
³ Epigénétique : influence de l'environnement sur l'expression des gènes

silencieux. Une anomalie de l'allèle maternel, qu'elle soit génétique ou épigénétique, peut donc suffire à provoquer la maladie.

Classiquement, seule la copie maternelle du gène *UBE3A* est active. La copie paternelle est naturellement éteinte par un mécanisme complexe impliquant un long ARN non-codant⁴. Dans le cadre du SA, puisque la copie paternelle est déjà éteinte, toute altération de la copie maternelle entraîne une absence totale de la protéine *UBE3A* dans les neurones.

Les classes moléculaires à l'origine de cette perte fonctionnelle maternelle incluent :

- **Délétion maternelle de la région 15q11-q13** : Cette anomalie représente 70 à 80% des cas et correspond à la perte d'une partie du chromosome 15 maternel, contenant le gène *UBE3A*
- **Mutation ponctuelle de l'allèle maternel d'*UBE3A*** : une mutation altère la fonction de la protéine codée, représentant 5 à 10 % des cas. Le gène est donc présent, mais défectueux
- **Disomie uniparentale paternelle (UPD)** : L'enfant hérite de deux copies paternelles (toutes deux éteintes) au lieu d'une de chaque parent, entraînant une absence d'expression de la protéine. Cette anomalie représente 1 à 3% des cas
- **Défauts d'empreinte (3-5%)** : des anomalies épigénétiques, telles qu'un défaut de méthylation, perturbent l'expression d'*UBE3A*. Cela représente 3 à 5 % des cas
- **Causes inconnues** : Patients présentant la clinique du SA sans anomalie génétique identifiable à ce jour. Ces cas, qui représentent jusqu'à 10% des patients, restent inexpliqués par les outils diagnostiques actuels



⁴ ARN non codant : type d'ARN ne servant pas à fabriquer une protéine, mais jouant un rôle dans la régulation de l'expression des gènes

2) ARTICLES DE RECHERCHE AUTOUR DU DIAGNOSTIC ET DE LA RECHERCHE DE BIOMARQUEURS DU SA

Le diagnostic du SA repose sur une combinaison de critères cliniques et d'analyses génétiques. Les techniques de biologie moléculaire, telles que l'analyse de méthylation de l'ADN⁵ ou le séquençage génomique⁶, permettent de confirmer l'origine génétique ou épigénétique de la maladie. Cependant, des formes atypiques, comme le syndrome d'Angelman en mosaïque (où seules certaines cellules présentent une altération), peuvent compliquer le diagnostic.

Dans ce contexte, de nouvelles approches visant à améliorer la détection précoce ou à identifier des biomarqueurs font l'objet de recherches actives, présentées ci-dessous. Il est cependant important de noter que l'introduction et l'utilisation de ces outils dans la pratique clinique relèvent de décisions prises par les autorités de santé de chaque pays. Celles-ci s'appuient sur l'évaluation des données scientifiques disponibles, sur les cadres réglementaires en vigueur et sur les considérations éthiques propres à chaque système de santé. Ces choix conditionnent la mise en œuvre de ces approches dans les parcours de soins et leur diffusion à l'échelle nationale.

Méthodes de diagnostic

Concordance du séquençage génomique long-read avec les tests cliniques standards pour les syndromes de Prader-Willi et d'Angelman (Paschal C. R. et al., *The Journal of Molecular Diagnostics*, Mars 2025)

DOI : [10.1016/j.jmoldx.2024.12.003](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2024.12.003)

Les stratégies actuelles de diagnostic clinique des troubles de l'empreinte génomique sont complexes et nécessitent souvent plusieurs tests réalisés de manière séquentielle pour établir un diagnostic moléculaire précis.

Les auteurs ont ici évalué l'utilisation du séquençage long-read, qui pourrait permettre de remplacer cette succession de tests par un seul examen. Cette méthode permet de lire de très longues portions d'ADN et d'obtenir en même temps des informations sur la structure des chromosomes, les mutations des gènes et les marques épigénétiques (comme la méthylation), essentielles dans le SA. Dans cette étude, la technologie a permis d'identifier correctement la cause génétique du SA ou du syndrome de Prader-Willi (SPW) chez tous les cas testés, y compris dans des situations complexes où les tests classiques peuvent être limités. Elle permet aussi de mieux déterminer si une mutation d'*UBE3A* provient de la mère (dans le SA) ou du père (dans le SPW), une information parfois difficile à obtenir avec les méthodes actuelles.

Les résultats montrent que le séquençage long-read constitue une approche fiable et complète pour le diagnostic des troubles de l'empreinte génomique, avec des avantages potentiels en termes de réduction des coûts, augmentation du taux de diagnostic et délai de rendu plus court en pratique clinique.

⁵ Méthylation : marque épigénétique induisant une modification de l'ADN

⁶ Séquençage : méthode permettant de déterminer la séquence de l'ADN afin d'identifier des variations génétiques, mutations ou anomalies

BinDel : détection de microdélétions génomiques fœtales cliniquement pertinentes à partir du NIPT⁷ par séquençage du génome entier à faible couverture (Paluoja P. et al., *Prenatal Diagnosis*, Mars 2025)

DOI : [10.1002/pd.6758](https://doi.org/10.1002/pd.6758)

Cet article présente BinDel, un outil informatique destiné au dépistage prénatal de microdélétions chromosomiques, c'est-à-dire de petites pertes de matériel génétique pouvant entraîner des maladies graves, comme le SA. Aujourd'hui, ces anomalies sont difficiles à détecter au cours du premier trimestre de grossesse sans recourir à des examens invasifs.

BinDel analyse les données issues du NIPT⁷, un test sanguin réalisé chez la femme enceinte qui étudie l'ADN du fœtus circulant dans le sang maternel afin de détecter d'éventuelles anomalies génétiques. Contrairement aux approches classiques, cet outil se concentre uniquement sur des régions du génome connues pour être associées à des maladies bien identifiées, ce qui permet de limiter les résultats difficiles à interpréter. Dans cette étude, BinDel a montré une bonne capacité à repérer des microdélétions réellement présentes chez le fœtus, y compris dans la région chromosomique impliquée dans le SA. Les erreurs de détection restent rares et concernent surtout des régions génétiques complexes.

Même si le NIPT reste un test de dépistage et non un diagnostic, ce type d'outil pourrait aider à identifier plus tôt les situations nécessitant un suivi spécialisé ou des examens complémentaires.

Évaluation à haut débit du dépistage néonatal basé sur la méthylation de *FMR1* et *SNRPN* à l'aide des systèmes IsoPure et QIAcube HT (Cartagena C. et al., *Epigenomics*, Août 2025)

DOI : [10.1080/17501911.2025.2544530](https://doi.org/10.1080/17501911.2025.2544530)

Cet article s'inscrit dans le champ du diagnostic et du dépistage néonatal, en particulier pour des maladies génétiques impliquant des mécanismes d'empreinte génomique, comme le SA. Les auteurs évaluent des outils de laboratoire permettant de mesurer la méthylation de l'ADN, un marqueur épigénétique clé utilisé en routine pour identifier certaines formes de SA via le gène *SNRPN*.

Cette étude compare deux méthodes automatisées de conversion au bisulfite, étape clé de l'analyse de la méthylation de l'ADN, pour le dépistage néonatal de maladies génétiques rares : le système IsoPure, basé sur des billes magnétiques, et le système QIAcube HT, basé sur des colonnes. Les auteurs ont évalué ces méthodes pour l'analyse de la méthylation des gènes *FMR1* et *SNRPN* à partir de gouttes de sang séché. Les analyses ont été réalisées sur des échantillons archivés conservés à température ambiante pendant plus de dix ans (provenant de personnes porteuses d'une prémutation *FMR1*, d'un syndrome de l'X fragile ou de troubles de l'empreinte du chromosome 15, incluant le SA), ainsi que sur des gouttes de sang récentes provenant de nouveau-nés de la population générale. Les critères de

⁷ NIPT : Non Invasive Prenatal Testing ou DPNI en français : Dépistage Néonatal Non Invasif

performance incluent la sensibilité et la spécificité diagnostiques, le taux d'échec des réactions et la variabilité des mesures de méthylation.

Les deux systèmes ont montré une sensibilité et une spécificité diagnostiques de 100% pour distinguer les syndromes de l'X fragile et les différents troubles de l'empreinte du chromosome 15. Cependant, le système IsoPure présente des taux d'échec de réaction⁸ nettement plus faibles, en particulier pour les échantillons archivés, ainsi qu'une variabilité plus faible des valeurs de méthylation. Les auteurs concluent que le système IsoPure offre de meilleures performances pour des applications de dépistage et de diagnostic à haut débit, notamment lorsque la quantité ou la qualité de l'ADN est limitée.

Pour les familles, ces résultats sont importants car ils soutiennent la faisabilité d'un dépistage précoce et fiable du SA et de pathologies apparentées, dès la naissance, sur la base d'un simple test sanguin. Un diagnostic plus précoce permettrait, à terme, une prise en charge plus rapide, une meilleure information des familles et une orientation plus précoce vers les dispositifs de suivi et d'accompagnement adaptés.

Exclusion de la disomie uniparentale (UPD) dans les embryons après diagnostic génétique préimplantatoire pour réarrangements chromosomiques (PGT-SR) (Fabiani M. et al., *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, janvier 2025)

DOI : [10.1007/s10815-024-03352-x](https://doi.org/10.1007/s10815-024-03352-x)

Les auteurs s'intéressent ici à des situations de procréation médicalement assistée chez des couples porteurs de translocations chromosomiques⁹, situations dans lesquelles le risque d'UPD est plus élevé que dans la population générale.

Les auteurs ont analysé des embryons issus de trois couples porteurs de translocations chromosomiques équilibrées, un contexte connu pour augmenter le risque d'UPD. Après avoir identifié des embryons euploïdes (avec un nombre normal de chromosomes) grâce au PGT-SR, ils ont recherché une éventuelle UPD à l'aide d'une analyse de marqueurs STR (courtes séquences d'ADN variables permettant de déterminer l'origine parentale des chromosomes). Cette analyse est réalisée en comparant l'ADN de l'embryon à celui des deux parents.

Les résultats montrent que tous les embryons euploïdes testés présentaient un héritage biparental normal pour les chromosomes concernés, excluant une UPD. Deux de ces embryons ont été transférés et ont conduit à la naissance de deux enfants en bonne santé. Dans le troisième cas, l'embryon, bien que génétiquement normal et sans UPD détectée, n'a pas donné lieu à une grossesse.

Les auteurs concluent que l'intégration d'un dépistage de l'UPD par analyse STR dans les protocoles de PGT-SR est techniquement fiable, compatible avec les pratiques actuelles et particulièrement pertinente lorsque les chromosomes impliqués sont associés à des troubles de l'empreinte, comme le SA. Il est ici souligné que malgré la rareté de l'UPD, son implication dans des pathologies sévères liées à l'empreinte, comme le SA ou le syndrome de Prader-Willi, justifie l'intégration systématique de ce dépistage dans les protocoles de PGT-SR.

⁸ Taux d'échec des réactions : proportions des réactions expérimentales n'aboutissant pas au résultat attendu

⁹ Translocation chromosomique : Anomalie génétique correspondant à un échange ou un déplacement de fragments entre deux chromosomes, pouvant perturber l'expression des gènes.

Diagnostic du SA après 66 ans d'errance grâce à un profilage de méthylation de l'ADN sans hypothèse préalable (Hildonen M. *et al.*, *Clinical Genetics*, juin 2025)

DOI : [10.1111/cge.70000](https://doi.org/10.1111/cge.70000)

Cet article rapporte le cas d'un homme atteint d'un trouble du développement sévère, resté sans diagnostic pendant 66 ans, malgré des symptômes aujourd'hui bien connus du SA : absence de langage, épilepsie, troubles moteurs importants et déficience intellectuelle profonde. Pendant toute sa vie, aucune cause génétique précise n'avait pu être identifiée.

Récemment, les médecins ont utilisé une approche innovante basée sur la méthylation de l'ADN, c'est-à-dire l'étude de marques chimiques qui régulent l'expression des gènes sans modifier la séquence de l'ADN. Cette analyse, réalisée initialement pour interpréter des résultats génétiques incertains, a permis de détecter une signature épigénétique typique du SA, localisée sur la région 15q11.2-q13. Le diagnostic a ensuite été confirmé par des examens spécialisés.

Ce cas montre que certaines personnes atteintes de SA, en particulier les adultes nés avant que les mécanismes génétiques du SA ne soient bien compris, peuvent être restées longtemps sans diagnostic, même lorsque les signes cliniques étaient présents.

Nouvelles technologies de diagnostic et de suivi

Algorithmes de deep learning appliqués à l'analyse des expressions faciales pour la détection des troubles neurologiques : revue systématique et méta-analyse (Yoonessi S. *et al.*, *BioMedical Engineering OnLine*, mai 2025)

DOI : [10.1186/s12938-025-01396-3](https://doi.org/10.1186/s12938-025-01396-3)

Cet article fait le point sur l'utilisation de l'intelligence artificielle, et plus précisément du deep learning, pour analyser les expressions du visage dans différentes maladies neurologiques, dont le SA. L'idée centrale est que certaines maladies du cerveau modifient la façon dont une personne sourit, bouge son visage ou exprime ses émotions, parfois de manière très subtile.

Les chercheurs ont analysé les résultats de nombreuses études montrant que des programmes informatiques peuvent apprendre à reconnaître ces changements à partir de photos ou de vidéos. Globalement, ces outils sont capables d'identifier correctement la présence d'un trouble neurologique dans une grande majorité des cas. Les résultats sont particulièrement bons pour certaines maladies fréquentes, comme les démences, et plus variables pour des troubles où les mouvements du visage sont plus complexes ou moins constants. Concernant le SA, cette revue montre que les expressions faciales sont déjà utilisées dans certains travaux de recherche comme indice diagnostique complémentaire, même si les données restent encore limitées. Ces approches ne remplacent pas les examens médicaux ou génétiques, mais pourraient, à terme, aider au dépistage, au suivi de l'évolution ou à l'évaluation de l'efficacité de traitements, de façon non invasive.

Les auteurs insistent toutefois sur le fait que ces outils doivent encore être améliorés et mieux validés avant un usage clinique courant, notamment pour garantir leur fiabilité, leur respect de la vie privée et leur adaptation aux maladies rares comme le SA.

Enregistrement EEG à distance dans le SA grâce au protocole PANDABox-EEG (Gálvez-Ortega K. et al., *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, mai 2025)

DOI : [10.1186/s11689-025-09611-x](https://doi.org/10.1186/s11689-025-09611-x)

Cette étude, coordonnée et dirigée par des chercheurs de l'Université Purdue dans l'Indiana aux États-Unis, présente une nouvelle manière de réaliser des EEG chez des enfants porteurs de SA, directement à domicile, sans avoir à se rendre à l'hôpital ni à accueillir de technicien. Les chercheurs ont développé un protocole appelé PANDABox-EEG afin de rendre les examens EEG plus simples, plus confortables et plus accessibles.

Les parents participants, qui résident aux États-Unis, reçoivent un kit complet par voie postale avec un casque EEG utilisant des électrodes sèches, plus faciles à mettre en place et mieux tolérées par les enfants avec un SA. Les parents sont accompagnés à distance en visioconférence par des professionnels formés, qui guident chaque étape de l'enregistrement. Les enfants réalisent de courtes sessions EEG pendant lesquelles leur activité cérébrale est enregistrée.

Les résultats montrent que cette approche fonctionne bien : les familles rapportent un très bon niveau de satisfaction et un bon confort pour leur enfant. Les données recueillies sont de bonne qualité et permettent de retrouver une signature cérébrale bien connue du SA, appelée activité delta augmentée, qui est étudiée comme un biomarqueur¹⁰ potentiel pour le suivi de la maladie et l'évaluation de futurs traitements.

Les auteurs soulignent que ce type d'EEG à domicile pourrait réduire fortement la fatigue, le stress et les coûts liés aux déplacements, tout en facilitant la participation des familles aux suivis médicaux et aux études de recherche. À terme, cette méthode pourrait améliorer l'accès aux soins, rendre les essais cliniques plus inclusifs et permettre un suivi plus régulier des enfants porteurs de SA, sans perturber excessivement la vie familiale.

Capteurs portables en neurologie pédiatrique (González Barral C. et Servais L., *Developmental Medicine & Child Neurology*, Juillet 2025)

DOI : [10.1111/dmcn.16239](https://doi.org/10.1111/dmcn.16239)

Cette revue décrit l'utilisation des capteurs portables comme outils objectifs pour évaluer et suivre les maladies neurologiques de l'enfant. Elle montre que ces dispositifs permettent de mesurer en conditions de vie réelle des paramètres moteurs, autonomes ou comportementaux difficiles à capter avec les évaluations cliniques classiques.

Dans le syndrome d'Angelman, les capteurs portés aux chevilles ou aux poignets sont bien tolérés et permettent de quantifier la marche, la variabilité des pas et l'activité quotidienne, ouvrant la voie à des biomarqueurs numériques pertinents pour les essais cliniques.

L'article souligne cependant que la validation réglementaire, la standardisation des mesures et l'acceptabilité à long terme restent des enjeux majeurs avant une intégration large de ces outils en pratique clinique et en recherche.

¹⁰ Biomarqueur : Caractéristique biologique mesurable utilisée pour indiquer un état physiologique, pathologique ou une réponse à un traitement.

3) AVANCÉES EN RECHERCHE FONDAMENTALE

La recherche fondamentale sur le syndrome d'Angelman explore les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents à la maladie. Les travaux actuels se concentrent sur la protéine UBE3A, sa régulation épigénétique et son impact sur la plasticité synaptique. Les modèles animaux et les cellules souches pluripotentes induites sont des outils essentiels pour comprendre les bases physiopathologiques du SA et pour ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques.

Mécanismes génétiques et moléculaires

Régulation, structure et cibles d'UBE3A

Différences de structure, de dynamique et de coordination du zinc entre les isoformes de la ligase ubiquitine humaine UBE3A (Bregnard T. A. et al., *Journal of Biological Chemistry*, janvier 2025)

DOI : [10.1016/j.jbc.2024.108149](https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.108149)

Des anomalies de l'expression de la protéine UBE3A sont impliquées dans plusieurs troubles neurologiques, dont le SA et certains troubles du spectre de l'autisme. Chez l'humain, UBE3A est produite sous trois isoformes protéiques, qui diffèrent par leur abondance et leur localisation dans la cellule. Bien que des fonctions spécifiques à chaque isoforme aient été suggérées, leurs rôles distincts au cours du développement humain restent mal compris.

Dans cette étude, les auteurs combinent la spectroscopie RMN (résonance magnétique nucléaire) à d'autres approches biophysiques et biochimiques pour comparer la structure des isoformes. Ils démontrent que les trois isoformes d'UBE3A ont une structure globale similaire, mais présentent des différences subtiles dans leur flexibilité, leur capacité à s'associer entre elles, et dans la façon dont elles lient un ion zinc, un élément chimique indispensable à la stabilité de la protéine. Ces différences influencent la manière dont UBE3A interagit avec le protéasome, le système cellulaire chargé de dégrader les protéines inutiles ou défectueuses. Un point important est que certaines isoformes d'UBE3A semblent plus sensibles au stress oxydatif, un déséquilibre chimique pouvant survenir dans les cellules nerveuses. D'autres isoformes ont, au contraire, une structure plus stable. Ces variations pourraient expliquer pourquoi la perte ou l'altération d'UBE3A perturbe le fonctionnement des neurones de façons différentes selon le contexte.

Cette caractérisation structurale et biophysique améliore la compréhension des fonctions spécifiques des isoformes d'UBE3A et pourrait contribuer, à terme, au développement de stratégies thérapeutiques pour le SA et pour d'autres pathologies liées à UBE3A.

Changement dynamique de la localisation de l'UBE3A au cours du développement dans un modèle murin du SA (Gupta P.K. et al., *Neurobiology of Disease*, Avril 2025)

DOI : [10.1016/j.nbd.2025.106912](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2025.106912)

Dans cette étude, les auteurs ont analysé la distribution de l'UBE3A entre les compartiments cellulaires des neurones : le noyau, les mitochondries¹¹ et le cytosol¹². L'analyse a été réalisée

¹¹ Mitochondrie : Organite cellulaire responsable de la production d'énergie, jouant un rôle central dans le métabolisme et la survie des cellules.

¹² Cytosol : Le cytosol est une fraction liquide du cytoplasme au sein de laquelle baignent des organites cellulaires tels que les mitochondries. Le cytoplasme correspond à l'ensemble du contenu de la cellule situé entre le noyau et l'enveloppe cellulaire.

dans le cerveau de souris contrôles et de souris modèles du SA à différents stades du développement : embryonnaire, postnatal précoce et adulte.

Chez les souris contrôles, l'UBE3A est initialement répartie de manière relativement homogène entre le cytoplasme, les mitochondries et le noyau au stade embryonnaire, puis se relocalise progressivement majoritairement dans le noyau à l'âge adulte, avec une diminution concomitante de sa présence mitochondriale. À l'inverse, chez les souris modèles du SA, l'UBE3A présente une distribution anormale dès les stades précoces du développement, caractérisée par une localisation nucléaire réduite et une accumulation accrue dans le cytosol. Cette trajectoire de localisation altérée persiste au cours du développement, avec une redistribution durable vers le cytosol et une accumulation nucléaire réduite.

Ces résultats apportent un nouvel éclairage sur la dynamique développementale de la localisation subcellulaire de l'UBE3A et suggèrent un lien entre le dysfonctionnement de l'UBE3A, des anomalies mitochondriales et la physiopathologie du SA. Ils indiquent également que, dans des conditions normales, l'UBE3A pourrait jouer un rôle fonctionnel au niveau des mitochondries au cours du développement cérébral précoce, rôle qui serait perturbé dans le SA.

Profilage protéomique de substrats potentiels d'E6AP par enrichissement d'affinité assisté par photo-crosslinking basé sur l'ubiquitine (Schuck J. et al., *ChemBioChem*, janvier 2025)

DOI : [10.1002/cbic.202400831](https://doi.org/10.1002/cbic.202400831)

L'ubiquitine-ligase E6AP correspond à la protéine UBE3A codée par le gène *UBE3A*, et est impliquée dans plusieurs pathologies humaines, dont le cancer du col de l'utérus et le SA. Cependant, les substrats d'UBE3A pertinents pour ces maladies restent encore mal connus, probablement parce que certaines interactions entre UBE3A et ses protéines cibles sont très transitoires, comme c'est souvent le cas pour les interactions enzyme-substrat¹³.

Les auteurs proposent ici une méthode pour identifier les protéines cibles d'UBE3A, y compris celles qui n'interagissent avec elle que de manière brève ou instable. Grâce à cette approche, ils confirment des cibles déjà suspectées et identifient de nouveaux candidats impliqués dans des fonctions clés comme la régulation du protéasome, la stabilité des neurones, la réparation de l'ADN ou encore le métabolisme énergétique des cellules. Cette approche a permis d'identifier à la fois des substrats déjà connus d'UBE3A (comme PSMD4 ou UCHL5) et de nouveaux candidats potentiels (comme MSH2). Les résultats montrent que cette stratégie est adaptée pour identifier des substrats d'UBE3A et fournit de nouvelles pistes pour comprendre les pathologies associées à une dérégulation d'UBE3A, ainsi que, plus largement, d'autres enzymes du système ubiquitine.

Cet article n'a pas d'impact thérapeutique immédiat, mais il est important car il améliore la compréhension fine des mécanismes biologiques sous-jacents au SA. Identifier précisément quelles protéines sont contrôlées par UBE3A est une étape essentielle pour comprendre pourquoi l'absence de cette enzyme entraîne des troubles neurologiques, et, à plus long terme, pour envisager des stratégies thérapeutiques ciblant ces voies moléculaires.

¹³ Interactions enzyme-substrat : processus par lequel une enzyme se lie spécifiquement à son substrat afin de catalyser une réaction chimique

Localisation de l'isoforme 3 humaine de UBE3A : une forte sensibilité aux substitutions d'acides aminés en position p.Met21 (van Esbroeck A.C.M. et al., *Human Molecular Genetics*, Avril 2025)

DOI : [10.1093/hmg/ddaf044](https://doi.org/10.1093/hmg/ddaf044)

Cet article apporte une clarification importante sur la localisation de la protéine UBE3A dans les neurones humains, en se concentrant sur l'isoforme longue UBE3A-Iso3. La localisation intracellulaire d'une protéine (dans le noyau ou dans le cytosol) est essentielle, car elle conditionne ses fonctions biologiques et les partenaires avec lesquels elle peut interagir.

Les auteurs montrent que, contrairement à ce qui était initialement proposé, l'isoforme UBE3A-Iso3 est majoritairement présente dans le cytosol, de manière similaire à son équivalent chez la souris. Ils démontrent que de très petites modifications de la protéine, touchant un seul acide aminé en position 21 (p.Met21), peuvent cependant modifier cet équilibre et favoriser une localisation plus nucléaire.

Cette observation est particulièrement pertinente pour le SA, car certaines personnes porteuses d'un SA présentent précisément des variants affectant cette région de UBE3A. L'étude suggère que ces variants peuvent influencer non seulement la quantité de UBE3A produite, mais aussi sa répartition entre le noyau et le cytosol. Les auteurs soulignent que les phénotypes cliniques plus modérés observés chez certaines personnes porteuses de variants en p.Met21 pourraient être liés avant tout à une diminution globale des niveaux de UBE3A, plutôt qu'à une modification radicale de sa localisation. Ces résultats rappellent l'importance d'interpréter avec prudence les variants situés en N-terminal¹⁴ de UBE3A et montrent que des changements très subtils dans la structure de la protéine peuvent avoir des conséquences fonctionnelles mesurables, sans pour autant expliquer à eux seuls la sévérité du SA.

Impact sur la plasticité synaptique et l'excitabilité neuronale

Rôles émergents des ligases ubiquitine E3 dans le développement neuronal et les maladies associées (Smith A. et al., *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, Mai 2025)

DOI : [10.3389/fcell.2025.1557653](https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1557653)

Cette revue synthétise les connaissances actuelles sur le rôle des ligases ubiquitine E3 dans le développement du système nerveux et leur implication dans les troubles neurodéveloppementaux. Les auteurs décrivent comment ces enzymes, en contrôlant finement l'ubiquitination de protéines clés, régulent des processus essentiels tels que la différenciation neuronale, la croissance axonale, la formation des synapses et la plasticité neuronale.

L'article met en lumière plusieurs ligases E3, dont certaines sont directement impliquées dans des pathologies neurodéveloppementales. Dans le contexte du SA, l'UBE3A occupe une place centrale, mais la revue montre également que d'autres ligases E3 contribuent à l'organisation et au fonctionnement des réseaux neuronaux. Ces ligases peuvent influencer non seulement

¹⁴ Domaine N-terminal d'une protéine : région située à l'extrémité amino-terminale d'une protéine, souvent impliquée dans sa fonction, sa régulation ou ses interactions

la dégradation des protéines, mais aussi leur localisation intracellulaire et leurs interactions, ce qui élargit considérablement leur champ d'action biologique.

Les auteurs soulignent que les altérations de l'activité des ligases E3 peuvent entraîner des déséquilibres durables dans le développement cérébral, contribuant à l'émergence de phénotypes cognitifs et comportementaux anormaux. En conclusion, cette revue positionne les ligases ubiquitine E3 comme des régulateurs majeurs du neurodéveloppement et comme des acteurs clés à considérer pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires à l'origine des troubles du neurodéveloppement, y compris le SA, et pour identifier de nouvelles pistes thérapeutiques à long terme.

Une mutation gain de fonction d'UBE3A conduit à des phénotypes neurodéveloppementaux de type SA chez la souris (Weston K. P. et al., Scientific reports, Mars 2025)

DOI : [10.1038/s41598-025-92511-w](https://doi.org/10.1038/s41598-025-92511-w)

Cette étude s'intéresse aux mutations gain de fonction d'UBE3A, connues pour induire des manifestations cliniques différentes de celles observées classiquement dans le SA. Les auteurs cherchent à comprendre pourquoi ces mutations peuvent conduire à des tableaux cliniques très variables et parfois inattendus.

Les chercheurs ont étudié un modèle murin portant une mutation spécifique d'UBE3A qui augmente son activité enzymatique. De manière surprenante, lorsque cette mutation est transmise par la mère, les souris présentent des troubles neurodéveloppementaux similaires à ceux observés dans des modèles murins du SA, habituellement associés à une perte de fonction d'UBE3A. Ces troubles incluent des difficultés motrices importantes, une diminution de l'activité générale et une réduction des comportements répétitifs. L'analyse du cerveau montre également une diminution globale de sa taille apparaissant après la naissance, un phénomène déjà décrit dans des modèles du SA. Les auteurs démontrent que cette microcéphalie n'est pas due à une augmentation de la mort des cellules cérébrales. En revanche, ils observent une accumulation anormale de protéines normalement ciblées par UBE3A, suggérant un dysfonctionnement de son activité enzymatique.

Les résultats indiquent que cette mutation gain de fonction entraîne paradoxalement une auto-dégradation accrue d'UBE3A. Cette instabilité de la protéine conduit à une diminution globale de son activité dans le cerveau, produisant ainsi des phénotypes proches de ceux du SA. Cette étude met en évidence un mécanisme inédit par lequel certaines mutations d'UBE3A peuvent, malgré un gain de fonction apparent, aboutir à des effets biologiques comparables à une perte de fonction.

La dégradation dépendante de l'activité du canal Kv4.2 contribue à la plasticité synaptique et au comportement dans un modèle murin du syndrome d'Angelman (Jia-Hua Hu et al., Cell Reports, Juillet 2025)

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115583>

Cette étude met en évidence un mécanisme moléculaire précis reliant UBE3A à la régulation de l'activité neuronale dans le SA. Les auteurs montrent que UBE3A cible directement le canal potassique Kv4.2, une protéine impliquée dans le contrôle de l'excitabilité des neurones. Lorsque les neurones sont activés, UBE3A ajoute une étiquette moléculaire appelée ubiquitine sur Kv4.2, au niveau d'un site précis de la protéine, ce qui entraîne sa dégradation.

Ce processus dépend de l'activité neuronale et concerne spécifiquement la forme de Kv4.2 associée à la protéine DPP6. Dans les modèles murins du SA, l'absence d'UBE3A empêche cette dégradation régulée, conduisant à une accumulation anormale de Kv4.2. Cette dérégulation perturbe la plasticité neuronale, c'est-à-dire la capacité des neurones à modifier leurs connexions en fonction de l'activité, et s'accompagne de difficultés d'adaptation comportementale.

Les auteurs montrent que ces déficits peuvent être corrigés en supprimant Kv4.2 dans les neurones de ces souris modèles du SA. Lorsque les souris déficientes en *UBE3A* sont croisées avec des souris dont le gène *Kv4.2* est inactivé de manière conditionnelle, les anomalies de plasticité neuronale et les difficultés de flexibilité cognitive sont atténuées. Ces résultats identifient Kv4.2 comme une cible fonctionnelle majeure d'UBE3A et suggèrent que sa régulation joue un rôle central dans les altérations neuronales observées dans le SA.

La ligase E3 de l'ubiquitine UBE3A régule les protéines GRIPAP1 et PACSIN1 impliquées dans le recyclage endocytaire des récepteurs AMPA (Drebushenko L. et al., *Molecular and Cellular Biology*, Juillet 2025)

DOI : [10.1080/10985549.2025.2470431](https://doi.org/10.1080/10985549.2025.2470431)

Cette étude s'intéresse à un mécanisme central du fonctionnement des synapses : le recyclage des récepteurs AMPA, qui sont des récepteurs du glutamate indispensables à la transmission des signaux excitateurs et aux phénomènes d'apprentissage. Normalement, ces récepteurs sont continuellement retirés de la surface des neurones puis réinsérés, un processus finement régulé qui permet d'adapter la force des connexions synaptiques.

Les auteurs montrent que UBE3A joue un rôle clé dans ce mécanisme en contrôlant le niveau de deux protéines importantes, GRIPAP1 et PACSIN1. Ces protéines participent au transport intracellulaire des récepteurs AMPA et à leur retour vers la synapse après internalisation. En absence de UBE3A, comme chez les personnes porteuses d'un SA, GRIPAP1 et PACSIN1 s'accumulent anormalement dans les neurones humains étudiés en culture.

Cette accumulation est liée à un défaut de dégradation de ces protéines par le système ubiquitine-protéasome, normalement orchestré par UBE3A. Les auteurs proposent que ce déséquilibre perturbe le recyclage des récepteurs AMPA et, par conséquent, la capacité des synapses à se renforcer ou à s'affaiblir en réponse à l'activité neuronale. Ces résultats apportent une preuve directe, dans des neurones humains, que la perte de UBE3A affecte la plasticité synaptique non seulement par des effets globaux, mais aussi par des défauts très précis du trafic des récepteurs, un mécanisme fondamental pour les fonctions cognitives.

Dérégulation des gènes précoces dépendants de l'activité neuronale dans un modèle murin du SA (Giri B. et al., *Journal of Neurochemistry*, septembre 2025)

DOI : [10.1111/jnc.70238](https://doi.org/10.1111/jnc.70238)

Cette étude met en évidence un mécanisme clé reliant l'activité neuronale, l'expression des gènes et la plasticité cérébrale dans un modèle murin du SA. Les auteurs montrent que des gènes dits précoces, activés normalement lorsque les neurones sont stimulés par l'environnement et l'expérience, sont fortement sous-exprimés dans le cerveau de souris porteuses d'un SA.

Ces gènes, comme *Arc* et *Egr1-3*, jouent un rôle central dans l'adaptation des connexions synaptiques, l'apprentissage et la mémoire. Leur diminution est observée dans des régions cérébrales majeures, notamment le cortex visuel (impliqué dans le traitement sensoriel et l'apprentissage dépendant de l'expérience) et l'hippocampe (impliqué dans la mémoire). Les résultats suggèrent que le cerveau des souris avec un SA répond moins efficacement à l'activité neuronale et aux stimulations sensorielles normales.

L'étude met également en évidence un dérèglement épigénétique (régulation de l'expression des gènes sans modifier l'ADN), avec une activité excessive de l'enzyme HDAC2, connue pour freiner l'expression de gènes impliqués dans l'apprentissage. Ce mécanisme pourrait contribuer à la diminution durable de l'expression des gènes de plasticité synaptique et aux difficultés cognitives observées chez les personnes porteuses d'un SA. Ces travaux renforcent l'idée que le SA ne résulte pas uniquement d'un défaut génétique, mais aussi d'une mauvaise régulation de l'expression des gènes nécessaires à l'adaptation et à la maturation du cerveau.

Contributions spécifiques des types neuronaux d'*UBE3A* aux phénotypes comportementaux du SA (Ringelberg N. W. et al., *eNeuro*, Septembre 2025)

DOI : [10.1523/ENEURO.0453-24.2025](https://doi.org/10.1523/ENEURO.0453-24.2025)

Cette étude vise à comprendre quelles populations neuronales sont responsables des différents symptômes comportementaux observés dans le SA. Les auteurs ont utilisé des souris chez lesquelles le gène *UBE3A* était désactivé uniquement dans certains types de neurones. Ils ont comparé deux grandes familles de neurones : les neurones GABAergiques, souvent impliqués dans l'inhibition et l'épilepsie, et les neurones glutamatergiques, qui jouent un rôle central dans l'activation des circuits cérébraux, la motricité et les comportements.

Les résultats montrent que la perte d'*UBE3A* dans les neurones glutamatergiques entraîne des déficits importants dans de nombreux comportements moteurs et innés, ainsi que des perturbations du sommeil similaires à celles observées dans le modèle murin complet du SA. À l'inverse, la perte d'*UBE3A* dans les neurones GABAergiques a eu des effets comportementaux plus limités.

La réactivation génétique d'*UBE3A* dans les neurones glutamatergiques permet de corriger plusieurs déficits moteurs, comportementaux et liés au sommeil. Les auteurs concluent que différents types neuronaux contribuent à des aspects distincts du SA, et que des approches thérapeutiques ciblant un seul type cellulaire pourraient être insuffisantes.

UBE3A contrôle le segment initial de l'axone dans les neurones pyramidaux corticaux (Liu X. et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, février 2025)

DOI : [10.1016/j.bbrc.2025.151429](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.151429)

Cette étude apporte un éclairage important sur la manière dont la perte de UBE3A modifie l'excitabilité des neurones dans le SA. Les auteurs s'intéressent au segment initial de l'axone (AIS), une zone clé du neurone où naissent les signaux électriques. La longueur de cette zone influence directement la facilité avec laquelle un neurone s'active : un AIS plus long est généralement associé à une hyperexcitabilité neuronale.

Chez des souris porteuses d'un SA, les chercheurs montrent que l'AIS est anormalement allongé dans une région très spécifique du cerveau : le cortex pré-limbique, une partie du cortex préfrontal impliquée dans les fonctions cognitives, les émotions, la motivation et les comportements sociaux. En revanche, d'autres régions corticales, comme celles impliquées dans la motricité ou les sensations, ne présentent pas cette anomalie. Cela suggère que les effets de la perte de UBE3A sont région-spécifiques, et non uniformes dans tout le cerveau.

Les expériences menées sur des neurones cultivés montrent que la perte de UBE3A dans un neurone suffit, à elle seule, à provoquer l'allongement de l'AIS, indiquant un mécanisme direct. Cependant, chez l'animal adulte, les auteurs proposent que des interactions complexes entre neurones excitateurs et inhibiteurs, ainsi que les connexions avec l'hippocampe, puissent amplifier ou moduler ces effets. Ces résultats fournissent une base biologique solide pour comprendre pourquoi certaines régions cérébrales pourraient être particulièrement vulnérables dans le SA, et comment des déséquilibres de l'excitabilité neuronale pourraient contribuer aux troubles cognitifs, émotionnels et comportementaux observés chez les personnes porteuses d'un SA.

Altérations microstructurales de la substance blanche dans le SA : analyse basée sur les fixels (Wei L. et al., *Autism Research*, décembre 2025)

DOI : [10.1002/aur.70160](https://doi.org/10.1002/aur.70160)

Cet article explore, chez des personnes porteuses de SA, la structure de la substance blanche qui permet aux différentes régions du cerveau de communiquer entre elles. Les chercheurs ont utilisé une technique d'imagerie très précise, l'IRM de diffusion incluant une analyse basée sur les fixels (FBA)¹⁵, qui permet d'analyser finement l'état de ces connexions, même lorsqu'elles se croisent dans une même zone du cerveau.

Les résultats montrent des altérations étendues de la substance blanche dans l'ensemble du cerveau des personnes porteuses de SA, notamment au niveau du faisceau corticospinal, du faisceau arqué et du corps calleux (voies impliquées dans le mouvement, la coordination et la communication entre les deux hémisphères du cerveau). Ces altérations ne sont pas uniformes : elles sont plus importantes chez les personnes qui présentent des crises d'épilepsie fréquentes

¹⁵ Méthode d'imagerie cérébrale qui permet d'analyser des populations distinctes de fibres nerveuses au sein d'une même unité volumique d'image, afin d'évaluer plus finement la structure de la substance blanche.

Cela suggère un lien étroit entre l'épilepsie et l'organisation des connexions cérébrales dans le SA. Les auteurs montrent aussi que les méthodes d'analyse utilisées dans cette étude permettent de détecter des différences plus fines que les techniques classiques, ce qui ouvre la voie à une meilleure compréhension des mécanismes cérébraux du SA.

La stabilisation de la β -caténine par *UBE3A* préserve des protéines synaptiques essentielles aux fonctions motrices et cognitives dans le SA (Yang X. et al., *Molecular Autism*, octobre 2025)

DOI : [10.1186/s13229-025-00690-0](https://doi.org/10.1186/s13229-025-00690-0)

Cette étude explore comment la perte du gène *UBE3A* perturbe le fonctionnement des neurones dans le SA, et pourquoi cela entraîne des difficultés motrices et cognitives. Les chercheurs se sont intéressés à une protéine appelée β -caténine, essentielle au bon fonctionnement des synapses.

Les résultats montrent que, en l'absence d'*UBE3A*, la β -caténine est dégradée trop rapidement dans les neurones. Cette perte entraîne une diminution d'autres protéines importantes pour la communication entre les neurones, ainsi qu'une baisse du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), une molécule clé pour l'apprentissage et la mémoire. Ces anomalies sont observées à la fois dans des neurones humains cultivés en laboratoire et dans un modèle de souris atteintes du SA.

Les chercheurs ont ensuite testé une approche expérimentale consistant à freiner l'activité d'une enzyme appelée GSK3 β , responsable de la dégradation de la β -caténine. Chez la souris atteinte de SA, cette intervention permet de restaurer les niveaux de β -caténine, d'augmenter certaines protéines synaptiques et d'améliorer partiellement la coordination motrice et les performances de mémoire. Ces effets ont été observés avec le lithium, un médicament déjà connu, mais utilisé ici uniquement comme outil expérimental.

Il est important de souligner que ces résultats proviennent de modèles expérimentaux et ne constituent pas un traitement applicable en pratique clinique à ce stade. Néanmoins, cette étude identifie la voie β -caténine comme un élément central reliant la perte d'*UBE3A* aux difficultés motrices et cognitives, et ouvre la voie à de futures recherches visant à développer des stratégies thérapeutiques plus ciblées et plus sûres pour les personnes atteintes de SA.

Régulation dépendante de l'activité neuronale de *Cdc42* par *Ephexin5* : un moteur de la croissance et de la stabilisation des synapses (Petshow S. et al., *Science Advances*, Mars 2025)

DOI : [10.1126/sciadv.adp5782](https://doi.org/10.1126/sciadv.adp5782)

Cet article apporte un éclairage mécanistique important sur la façon dont l'activité des neurones peut modifier la structure des synapses, un processus central pour l'apprentissage et la mémoire, et souvent altéré chez les personnes porteuses d'un SA. Les auteurs s'intéressent à *Ephexin5*, une protéine régulée par *UBE3A*, déjà connue pour limiter la formation des synapses, mais dont le rôle exact dépend du contexte cellulaire.

Ils montrent qu'Ephexin5 agit comme un interrupteur moléculaire capable d'orienter les synapses soit vers une rétraction, soit vers une croissance. Ce choix dépend de l'activation de deux protéines clés : RhoA, associée au rétrécissement des synapses, et Cdc42, associée à leur croissance et à leur stabilisation. Lorsqu'un neurone est activé (par exemple pendant un processus d'apprentissage), Ephexin5 est modifiée par déphosphorylation¹⁶ ce qui favorise l'activation de Cdc42.

Dans des modèles murins, les auteurs montrent que sans Ephexin5 fonctionnelle, les synapses ne parviennent plus à se renforcer durablement après stimulation. À l'inverse, une forme d'Ephexin5 mimant l'état "activé par l'activité neuronale" permet de restaurer la croissance et la stabilisation des synapses. Ces résultats suggèrent que, dans le SA, les anomalies de plasticité synaptique pourraient être liées non seulement à la quantité de certaines protéines, mais aussi à leur régulation fine par l'activité neuronale.

Architecture génomique et diagnostics différentiels

Nouvelles connaissances sur les régions chromosomiques 15p11.2–15q11.2 grâce à l'étude des variations submicroscopiques par cytogénétique moléculaire (Correia M.N. et al., *Cytogenetic and Genome Research*, avril 2025)

DOI : [10.1159/000545602](https://doi.org/10.1159/000545602)

Cet article s'intéresse à une région clé du chromosome 15, située à proximité immédiate de la région critique impliquée dans le SA. Les auteurs montrent que cette zone du génome est beaucoup plus variable qu'on ne le pensait, y compris chez des personnes sans symptômes cliniques. Ces variations peuvent concerner aussi bien des régions dites hétérochromatiques (souvent considérées comme silencieuses) que des régions euchromatiques, plus proches des gènes impliqués dans le développement neurologique.

Un point important de l'étude est la distinction claire entre les mécanismes génétiques à l'origine des microdélétions responsables du SA et ceux conduisant à la formation de chromosomes marqueurs surnuméraires (sSMC(15)). Les auteurs montrent que, dans de nombreux cas, les cassures chromosomiques responsables des sSMC(15) ne se situent pas dans les mêmes zones que celles classiquement impliquées dans le SA. Cela signifie que la

présence d'un remaniement chromosomique dans cette région n'entraîne pas systématiquement un SA ou des symptômes apparentés.

L'étude souligne également que des variations submicroscopiques du nombre de copies dans la région 15q11.2 sont fréquentes dans la population générale. Ces variations peuvent être sans conséquence clinique isolément, mais elles pourraient jouer un rôle dans certains contextes, notamment lorsqu'elles s'associent à d'autres anomalies génétiques.

Troubles de l'empreinte génomique et altérations épigénétiques chez les enfants conçus par procréation médicalement assistée : mécanismes, conséquences cliniques et diagnostic prénatal (Gambadauro A. et al., *Genes*, octobre 2025)

¹⁶ Déphosphorylation : Réaction biochimique correspondant au retrait d'un groupement phosphate d'une protéine ou d'une molécule, modifiant son activité ou sa fonction cellulaire.

DOI : [10.3390/genes16101242](https://doi.org/10.3390/genes16101242)

Cette revue propose une synthèse approfondie des liens entre la procréation médicalement assistée (PMA) et les troubles de l’empreinte génomique, en s’appuyant sur des données cliniques, épidémiologiques et moléculaires récentes. Les auteurs décrivent en détail comment les différentes étapes des techniques de PMA, telles que la stimulation ovarienne, la fécondation in vitro, l’injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI), la culture embryonnaire et la cryoconservation peuvent interférer avec les mécanismes épigénétiques essentiels à l’établissement et au maintien de l’empreinte parentale.

Concernant le SA, l’article souligne que les données actuelles restent hétérogènes. Certaines études rapportent une augmentation du risque de défauts d’empreinte chez des enfants conçus par certaines techniques comme l’ICSI, tandis que d’autres travaux ne retrouvent pas d’augmentation significative de la prévalence du SA par rapport à la population générale. Cette variabilité suggère que le SA résulte probablement d’une interaction complexe entre susceptibilité individuelle, facteurs parentaux et exposition aux procédures de procréation assistée, plutôt que d’un effet direct unique de ces techniques.

Les auteurs insistent également sur l’importance du diagnostic prénatal et du conseil génétique, en particulier dans les contextes de PMA, afin d’identifier précocement des anomalies d’empreinte lorsque des signes cliniques évocateurs sont présents. Dans l’ensemble, cette revue met en évidence la nécessité de poursuivre les recherches longitudinales pour mieux comprendre les conséquences épigénétiques à long terme des techniques de procréation assistée et affiner les stratégies de prévention et de suivi des troubles de l’empreinte génomique, y compris le SA.

Crises épileptiques et anomalies EEG dans le syndrome de délétion 3p impliquant SLC6A1 (Oguri S. et al., *European Journal of Medical Genetics*, juin 2025)

DOI : [10.1016/j.ejmg.2025.105027](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2025.105027)

Cet article démontre pourquoi certaines personnes porteuses d’une anomalie génétique différente du SA peuvent néanmoins présenter des symptômes très proches, en particulier sur le plan de l’épilepsie et de l’EEG. Les auteurs montrent que de petites délétions ciblant une zone précise du chromosome 3, incluant le gène *SLC6A1*, peuvent entraîner un tableau clinique dit “Angelman-like”.

Dans cette étude, les auteurs analysent 22 patients porteurs de syndrome de délétion 3p, en se concentrant sur les crises épileptiques et les profils EEG. Ils définissent une nouvelle région critique de recouvrement (sSRO), plus petite, d’environ 52 kb dans la région 3p25.3, incluant partiellement les gènes *SLC6A1* et *SLC6A11*. Les patients porteurs de délétions incluant cette sSRO présentent fréquemment des crises (60%), principalement des crises myocloniques ou des absences, associées à des EEG montrant des ondes lentes généralisées de grande amplitude. À l’inverse, les patients présentant des délétions plus larges, au-delà de cette région, ont des phénotypes plus sévères et typiques du syndrome 3p, avec des crises tonico-cloniques généralisées et des anomalies EEG non spécifiques. Les auteurs suggèrent que la perte de *SLC6A1* entraîne un dysfonctionnement GABAergique responsable des anomalies épileptiques et EEG, tandis que les délétions plus étendues impliquent d’autres gènes contribuant à des atteintes neurologiques plus sévères.

Pour les familles, ces résultats soulignent l'importance d'un diagnostic génétique précis lorsque des crises et un EEG évocateurs du SA sont observés. Ils rappellent également que des troubles du système GABAergique, même en dehors du chromosome 15, peuvent conduire à des tableaux cliniques très proches du SA, avec des implications importantes pour le choix et l'efficacité des traitements antiépileptiques.

Modèles d'étude du SA

Les modèles animaux et cellulaires jouent un rôle essentiel en recherche fondamentale sur le SA. Ces modèles permettent d'étudier les altérations neuronales, comportementales et moléculaires associées à la maladie. Ils offrent également une plateforme précieuse pour tester de nouvelles approches thérapeutiques avant leur application clinique, contribuant ainsi à une meilleure compréhension de la physiopathologie du SA.

Génération de deux paires de cellules souches pluripotentes induites provenant de patients atteints de SA porteurs de délétions de classe I 15q11.2-q13.1 et de leurs témoins familiaux non atteints (Camos dos Santos J. *et al.*, *Stem Cell Research*, Mars 2025)

DOI : [10.1016/j.scr.2025.103741](https://doi.org/10.1016/j.scr.2025.103741)

Cette étude décrit la création de nouveaux modèles cellulaires humains destinés à l'étude des formes les plus sévères du SA, liées aux grandes délétions de la région 15q11.2-q13.1 du chromosome 15. Les auteurs ont généré des cellules souches pluripotentes induites à partir de deux enfants porteurs de SA, l'un garçon et l'autre fille, porteurs de délétions dites de classe 1, qui représentent la forme génétique la plus étendue et la plus sévère de la maladie. Des lignées témoins génétiquement apparentées ont également été produites à partir de leurs parents non porteurs.

Les cellules, appelées iPSC, ont été obtenues à partir de cellules sanguines, puis reprogrammées afin de retrouver un état de cellule souche capable de se différencier en différents types cellulaires. Les analyses montrent que toutes les lignées produites possèdent les caractéristiques attendues des cellules souches, notamment l'expression de marqueurs spécifiques, la capacité à se différencier en cellules issues des trois feuillets embryonnaires et une stabilité génétique et épigénétique fidèle à celle des donneurs. Les auteurs démontrent également que les anomalies épigénétiques caractéristiques du SA, notamment l'absence de méthylation du centre d'empreinte PWS-IC sur le chromosome maternel, sont conservées dans ces lignées cellulaires. De plus, les cellules issues des patients présentent bien une réduction du nombre de copies du gène *UBE3A*, confirmant leur pertinence comme modèle de la maladie.

Ces nouvelles lignées d'iPSC constituent un outil de référence pour étudier les mécanismes biologiques spécifiques aux délétions de classe I, jusqu'ici peu accessibles dans des modèles humains. Elles offrent également une base solide pour tester et comparer de futures stratégies thérapeutiques dans un contexte génétique fidèle à celui observé chez les patients présentant les formes les plus sévères du SA.

Une boîte à outils basée sur les cellules souches pour modéliser le SA causé par une disomie uniparentale paternelle du chromosome 15 (Cazaux Mateus F. *et al.*, *Human Cell*, août 2025)

DOI : [10.1007/s13577-025-01287-8](https://doi.org/10.1007/s13577-025-01287-8)

Cette étude présente des modèles d'iPSCs spécifiquement dédiés à l'étude du SA causé par une disomie uniparentale paternelle du chromosome 15, une cause rare et encore peu explorée de la maladie. Les auteurs ont développé trois lignées indépendantes de cellules souches pluripotentes induites à partir de patients présentant cette anomalie génétique, en parallèle de lignées témoins issues de membres non porteurs de leurs familles.

Les cellules ont été obtenues à partir de prises de sang (cellules mononucléées périphériques sanguines), puis reprogrammées pour retrouver un état de cellule souche capable de se différencier en différents types cellulaires. Les chercheurs montrent que ces cellules possèdent toutes les caractéristiques attendues des cellules souches, notamment leur capacité à donner naissance aux trois grandes lignées cellulaires, ainsi qu'une stabilité génétique et épigénétique conforme à celle observée chez les donneurs. Ces modèles reproduisent fidèlement la particularité génétique des formes de SA liées à l'UPD, dans lesquelles deux copies paternelles du chromosome 15 sont présentes et l'expression d'UBE3A est absente dans les neurones. Les auteurs soulignent que cette situation s'accompagne également d'une expression anormale d'autres gènes soumis à l'empreinte génomique dans cette région chromosomique, ce qui distingue ces formes du SA des formes plus fréquentes.

En fournissant des lignées cellulaires humaines bien caractérisées et génétiquement appariées à des témoins, cette étude met à disposition un outil de référence pour explorer les mécanismes moléculaires spécifiques du SA lié à l'UPD. Ces modèles ouvrent également des perspectives importantes pour tester des approches thérapeutiques et évaluer leur pertinence pour ces patients, souvent exclus des essais cliniques actuels.

Une lignée de cellules souches pluripotentes humaines de SA de classe II avec un rapporteur fluorescent de l'UBE3A paternel (Kelkar G.R. *et al.*, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, août 2025)

DOI : [10.3389/fcell.2025.1665693](https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1665693)

Cette étude décrit un modèle cellulaire humain du SA basé sur des cellules souches pluripotentes dérivées d'un patient présentant une délétion maternelle du gène *UBE3A*. Les chercheurs ont modifié ces cellules afin d'y insérer, grâce au système CRISPR/Cas9 (ciseaux moléculaires), un marqueur fluorescent directement associé à l'expression de la copie paternelle de *UBE3A*. Ce système permet de visualiser et de suivre précisément l'activité de ce gène au cours du développement neuronal.

Les cellules modifiées ont été différenciées en neurones cultivés en 2D et en organoïdes cérébraux, reproduisant certaines étapes du développement du cerveau humain. Les auteurs montrent que le signal fluorescent est présent dans les cellules immatures, puis diminue progressivement à mesure que les neurones mûrissent. Cette diminution reflète le silencing progressif de l'*UBE3A* paternel, un phénomène attendu au cours de la maturation neuronale dans le SA.

L'étude montre également que ce rapporteur fluorescent réagit à des molécules déjà connues pour réactiver l'*UBE3A* paternel, comme certains inhibiteurs de la topoisomérase¹⁷. Cela confirme que le modèle permet de détecter des variations d'expression de l'*UBE3A* en réponse à des traitements. Ce système offre ainsi un outil pertinent pour tester et comparer de nouveaux candidats thérapeutiques directement dans des cellules humaines.

Les auteurs soulignent toutefois une limite importante du modèle, puisque l'ajout du rapporteur fluorescent altère l'activité enzymatique d'*UBE3A*, ce qui empêche d'évaluer si la réactivation observée permet de restaurer pleinement la fonction de la protéine. Ce modèle est donc principalement destiné au suivi de l'expression de l'*UBE3A* paternel et au criblage de composés, mais pas à l'étude directe de la récupération fonctionnelle des déficits cellulaires associés au SA.

Décodage de la physiopathologie des troubles neurodéveloppementaux à l'aide des organoïdes cérébraux (Dionne et al., *Brain*, janvier 2025)

DOI : [10.1093/brain/awae281](https://doi.org/10.1093/brain/awae281)

Cet article de synthèse montre comment les organoïdes cérébraux dérivés de cellules souches pluripotentes humaines permettent de mieux comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine des troubles neurodéveloppementaux (TND).

Contrairement aux modèles animaux, ces organoïdes reproduisent des aspects clés du développement du cerveau humain, tels que la prolifération des progéniteurs neuronaux, la différenciation neuronale et gliale, la migration cellulaire, la synaptogénèse et l'activité électrophysiologique.

Les auteurs illustrent l'apport de ces modèles dans plusieurs pathologies, dont le syndrome d'Angelman, en montrant qu'ils permettent d'identifier des anomalies spécifiques, par exemple une hyperexcitabilité neuronale, des défauts d'empreinte de la région 15q11-q13 ou une localisation subcellulaire anormale de la protéine *UBE3A* au cours du développement. La revue souligne également que les organoïdes permettent de révéler des mécanismes propres à l'humain, parfois absents ou inaccessibles dans les modèles murins, et de tester des approches pharmacologiques de manière plus pertinente.

Enfin, les auteurs discutent les limites actuelles de ces modèles, notamment leur maturation incomplète, l'absence de vascularisation et la variabilité entre organoïdes, tout en mettant en avant leur fort potentiel pour la compréhension fine de la physiopathologie des TND et le développement d'approches thérapeutiques personnalisées.

Un modèle porcin préclinique du syndrome d'Angelman reproduit la trajectoire développementale précoce observée chez l'humain (Myers LS et al., *PNAS*, juillet 2025)

DOI : <https://doi.org/10.1073/pnas.2505152122>

¹⁷ Topoisomérase : Enzyme qui modifie la structure de l'ADN en coupant puis en reliant les brins, afin de réduire les tensions et permettre sa réplication ou sa transcription.

Bien que plusieurs modèles animaux existent déjà, notamment chez la souris et le rat, leur petite taille et leur développement cérébral très différent de celui de l'humain limitent leur capacité à reproduire fidèlement les symptômes observés chez les enfants atteints. Dans cette étude, les chercheurs ont développé un modèle porcin du syndrome d'Angelman grâce à une modification génétique ciblée supprimant le gène *UBE3A* transmis par la mère. Le choix du cochon repose sur la grande similarité entre son cerveau et celui de l'humain, tant en termes de taille, d'organisation que de trajectoire de développement. Cette proximité biologique permet d'étudier le SA dans un contexte plus proche de la réalité clinique humaine.

Les porcelets porteurs de cette anomalie génétique présentent dès la naissance des difficultés de succion et d'alimentation, associées à une hypotonie marquée et à un retard de croissance. Ces troubles précoces rappellent étroitement ceux observés chez les nourrissons porteurs du SA. Au cours du développement, les animaux montrent des déficits moteurs persistants, avec une démarche instable et mal coordonnée, ainsi qu'une activité motrice réduite. Les chercheurs observent également une diminution importante des vocalisations : les sons émis sont plus rares, moins structurés et manquent de variations, évoquant les difficultés caractéristiques du SA.

L'étude met également en évidence un ralentissement de la croissance cérébrale, avec un volume du cerveau et du cervelet diminué par rapport aux animaux non atteints. Ces altérations sont observées uniquement lorsque la perte du gène *UBE3A* concerne l'allèle maternel, confirmant le rôle fondamental de l'empreinte génétique, comme chez l'humain. Les porcs ayant perdu l'allèle paternel ne présentent pas ces anomalies, ce qui renforce la validité du modèle.

Dans l'ensemble, ce modèle porcin reproduit de manière particulièrement fidèle les manifestations précoces et l'évolution développementale du syndrome d'Angelman. Il constitue un outil précieux pour mieux comprendre les mécanismes biologiques à l'origine du syndrome et pour tester de nouvelles approches thérapeutiques dans un cadre préclinique plus proche de la situation humaine.

La mutation de *UBE3A* provoque des anomalies du développement et des altérations moléculaires et comportementales de type autistique chez le poisson-zèbre (Dougnon G. *et al.*, *Brain Research Bulletin*, septembre 2025)

DOI : [10.1016/j.brainresbull.2025.111542](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2025.111542)

Cette étude présente un modèle de poisson-zèbre porteur d'une mutation du gène *UBE3A*, utilisé pour mieux comprendre le rôle d'*UBE3A* dans le développement du cerveau et les comportements associés au SA et à d'autres troubles neurodéveloppementaux. La mutation introduit un arrêt prématuré de la protéine, entraînant une perte de fonction d'*UBE3A*.

Les chercheurs montrent que cette mutation perturbe le développement embryonnaire précoce, avec des anomalies morphologiques transitoires et une augmentation de la mortalité aux premiers stades de vie. À l'âge adulte, les poissons mutants présentent des troubles moteurs, des mouvements répétitifs rappelant des comportements stéréotypés, ainsi qu'une diminution des interactions sociales et de l'agressivité. Ces caractéristiques font écho à des phénotypes observés dans des modèles murins du SA et des troubles du spectre de l'autisme. L'analyse de l'expression des gènes révèle des altérations importantes de voies biologiques impliquées dans l'organisation de la chromatine, la régulation de l'expression génétique et le fonctionnement des cils primaires, des structures essentielles au développement et au bon

fonctionnement du système nerveux. Ces perturbations sont observées aussi bien chez les larves que chez les adultes, suggérant des effets durables de la mutation au cours de la vie.

Ce travail établit le poisson-zèbre comme un modèle pertinent pour étudier les conséquences moléculaires, développementales et comportementales liées à la perte de fonction d'*UBE3A*. Il ouvre la voie à de futures recherches visant à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le SA et à tester de nouvelles stratégies thérapeutiques dans un modèle complémentaire aux modèles mammifères.

Méthodes d'analyse comportementale et outils computationnels

Forestwalk : un flux de travail basé sur l'apprentissage automatique apporte de nouveaux éclairages sur la posture et l'équilibre (Tozzi F. *et al.*, *European Journal of Neuroscience*, février 2025)

DOI : <https://doi.org/10.1111/ejn.70033>

Cette étude propose une nouvelle manière d'analyser les troubles de l'équilibre et de la coordination chez la souris, en s'appuyant sur des outils d'intelligence artificielle. Le test de la poutre est couramment utilisé pour évaluer ces fonctions, mais son analyse repose souvent sur des mesures simples, comme le temps de traversée ou le nombre de glissements de pattes, qui peuvent manquer de précision et varier selon l'observateur.

Les auteurs ont développé une approche automatisée, appelée Forestwalk, combinant l'analyse de posture sans marqueur et l'apprentissage automatique. En suivant précisément la position de plusieurs points anatomiques chez les souris pendant la traversée de la poutre, ils ont pu extraire un grand nombre de paramètres décrivant finement la posture, les mouvements et la coordination. Cette méthode permet non seulement de détecter automatiquement les événements classiques, comme les glissements de pattes, mais aussi de révéler des signatures motrices plus subtiles, invisibles avec les méthodes d'analyse traditionnelles. Les auteurs montrent que Forestwalk est capable de mettre en évidence des effets de traitements pharmacologiques, ainsi que des phénotypes moteurs spécifiques dans des modèles murins utilisés pour étudier le SA.

En fournissant une analyse plus fine et objective des comportements moteurs, cette approche offre un outil puissant pour mieux caractériser les troubles de l'équilibre et de la coordination dans les modèles du SA. Elle pourrait également améliorer l'évaluation de l'efficacité de futurs traitements en détectant des changements comportementaux subtils mais biologiquement pertinents.

Outils moléculaires et fonctionnels

Un biosenseur basé sur la luminescence pour mesurer l'activité endogène d'UBE3A (Xing L. *et al.*, Science CellPress, novembre 2025)

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.113684>

Cette étude présente le développement d'un nouvel outil expérimental permettant de mesurer directement l'activité enzymatique d'UBE3A dans les cellules. En effet, les chercheurs ont conçu un biosenseur lumineux en associant une courte séquence de la protéine PSMD4, connue pour se lier fortement à UBE3A, à une enzyme produisant de la lumière. Ce biosenseur, appelé Firefly-45aa, se comporte comme un faux substrat d'UBE3A : lorsque l'enzyme est active, le signal lumineux diminue, ce qui permet de quantifier très finement son activité.

En testant différents variants d'UBE3A dans des cellules en culture, les auteurs montrent que ce biosenseur permet de distinguer clairement les mutations associées à une perte de fonction de celles associées à un gain de fonction. Ils observent également que certaines mutations perte de fonction ont un effet dit « dominant négatif », c'est-à-dire qu'elles perturbent l'activité globale d'UBE3A au-delà de la simple perte de la protéine mutée. Enfin, les auteurs démontrent que ce biosenseur peut mesurer l'activité endogène d'UBE3A dans des cellules primaires issues de modèles murins du SA, ainsi que dans des modèles présentant un gain de fonction d'UBE3A.

Cet outil offre ainsi une nouvelle manière de cartographier précisément l'impact fonctionnel des mutations d'UBE3A et pourrait faciliter le développement et l'évaluation de stratégies thérapeutiques ciblant directement l'activité enzymatique d'UBE3A.

Expériences et points de vue des parents sur l'utilisation des technologies portables pour la recherche et le suivi thérapeutique chez des enfants avec des troubles du neurodéveloppement (Xifaras, Rachel MGenCouns *et al.*, *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, Février 2025)

DOI : [10.1097/DBP.0000000000001337](https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000001337)

Cette étude s'est intéressée à la manière dont les parents d'enfants porteurs de troubles neurodéveloppementaux, dont le SA, perçoivent l'utilisation de technologies portables (par exemple des bracelets, montres ou capteurs) dans le cadre de la recherche et du suivi clinique. Ces outils sont de plus en plus utilisés pour mesurer le sommeil, l'activité, les comportements ou certains paramètres physiologiques, mais leur acceptation par les enfants et les familles est un enjeu majeur.

Les parents interrogés expliquent qu'ils sont globalement favorables à l'utilisation de ces technologies, à condition qu'elles s'intègrent facilement dans la vie quotidienne. Les critères jugés essentiels sont la simplicité d'utilisation, la robustesse du matériel, le confort pour l'enfant et le caractère peu intrusif du dispositif. Lorsque ces conditions sont réunies, les technologies portables sont perçues comme peu contraignantes, notamment en comparaison avec les nombreux examens médicaux que les enfants avec un SA peuvent déjà vivre.

Un point central mis en avant par les parents est l'importance de leur expérience passée avec le système de soins et la recherche. Les familles habituées aux protocoles médicaux

considèrent souvent ces outils comme un effort supplémentaire acceptable, à condition qu'ils aient un réel intérêt pour le suivi ou la recherche.

Les parents insistent également sur la nécessité d'être impliqués très tôt dans la conception et le déploiement de ces technologies. Ils soulignent que le profil comportemental de chaque enfant (sensibilité sensorielle, tolérance au changement, besoin de routine) doit être pris en compte dès le départ. Une introduction progressive, adaptée à l'enfant et construite avec les parents, est jugée essentielle pour éviter le rejet du dispositif.

Les auteurs concluent qu'une décision partagée entre chercheurs, cliniciens et familles est indispensable pour que les technologies portables soient réellement utiles, acceptées et bénéfiques dans le suivi et la recherche concernant les enfants porteurs de SA et d'autres troubles neurodéveloppementaux.

4) RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT ET RECHERCHE PRÉCLINIQUE

Le développement d'un nouveau traitement est un processus long et rigoureux qui se déroule en plusieurs étapes, de la recherche initiale à la mise à disposition des patients. Tout commence par la recherche et développement (R&D), où les scientifiques identifient une cible thérapeutique (par exemple, un gène ou une protéine) et conçoivent une molécule ou une approche susceptible d'agir efficacement. Une fois une piste prometteuse trouvée, elle passe par la phase préclinique, au cours de laquelle des tests en laboratoire et sur des modèles animaux sont réalisés pour vérifier la sécurité et l'efficacité du traitement. Cette étape permet d'évaluer les risques potentiels avant de l'essayer chez l'humain.

Actuellement, il n'existe pas de remède au SA, mais plusieurs thérapies innovantes sont en cours de développement pour traiter les symptômes ou corriger les causes sous-jacentes de la maladie. Ces approches se concentrent principalement sur la restauration de l'activité du gène *UBE3A*, dont le dysfonctionnement est responsable du syndrome. Voici les principales stratégies explorées :

- **Thérapie génique** : la thérapie génique vise à introduire ou activer une copie fonctionnelle du gène *UBE3A* dans les cellules nerveuses. Cela peut se faire en utilisant un vecteur viral (un virus modifié et inoffensif) pour transporter le gène réparé dans le cerveau. Cette méthode promet de s'attaquer directement à la cause génétique du syndrome, avec un potentiel de traitement durable.
- **Activation du gène paternel** : pour rappel, chez les personnes atteintes du SA, seule la copie maternelle du gène *UBE3A* est fonctionnelle et elle est désactivée par un mécanisme naturel dans la copie paternelle. Certaines thérapies cherchent à « réveiller » la copie paternelle du gène pour compenser l'absence d'activité de la copie maternelle. Cela peut se faire grâce à des petites molécules, des médicaments ou des technologies d'édition génétique comme CRISPR.
- **Oligonucléotides antisens (ASO)** : les ASO sont de petits morceaux d'ADN conçus pour cibler spécifiquement l'interrupteur génétique qui désactive le gène *UBE3A* paternel. Ces traitements sont administrés directement dans le liquide céphalorachidien (par une ponction lombaire) pour atteindre les cellules nerveuses. Plusieurs essais cliniques évaluent cette approche pour son efficacité et sa sécurité (Cf. partie « Recensement des essais cliniques en cours »).
- **Modulation des circuits neuronaux** : certaines approches ne visent pas directement le gène *UBE3A*, mais cherchent plutôt à améliorer la communication entre les neurones. Cela inclut des médicaments qui pourraient réduire les crises d'épilepsie, améliorer le sommeil ou stimuler le développement moteur et cognitif des patients. Ces thérapies peuvent être utilisées en complément des autres traitements.
- **Thérapies symptomatiques** : en parallèle des traitements ciblant les causes génétiques, des recherches portent sur des médicaments ou techniques (comme la stimulation cérébrale) pour soulager les symptômes spécifiques du syndrome, comme les troubles moteurs, les problèmes de langage, ou l'anxiété.

Avancées thérapeutiques

Médecine de précision dans le syndrome d'Angelman (Manssen L. et al., *Neuropediatrics*, Avril 2025)

DOI : [10.1055/a-2399-0191](https://doi.org/10.1055/a-2399-0191)

Cette revue présente un état des lieux des stratégies thérapeutiques actuelles et émergentes dans le SA, en les replaçant dans une logique de médecine de précision fondée sur les mécanismes génétiques et moléculaires spécifiques de la maladie. Les auteurs rappellent que le SA résulte de l'absence d'expression neuronale de l'allèle maternel du gène *UBE3A* et que les traitements conventionnels restent essentiellement symptomatiques, ciblant l'épilepsie, les troubles du sommeil et les difficultés comportementales.

L'article met particulièrement l'accent sur les approches visant à restaurer ou moduler l'expression d'*UBE3A*, notamment les thérapies par oligonucléotides antisens ciblant le transcrit antisens *UBE3A-ATS*. Ces stratégies, actuellement évaluées dans plusieurs essais cliniques, ont montré chez les modèles précliniques une réactivation de l'allèle paternel d'*UBE3A* et une amélioration de certains phénotypes neurologiques. Les auteurs discutent également d'autres approches innovantes, telles que les thérapies géniques, les technologies d'édition du génome et les stratégies pharmacologiques ciblant les conséquences fonctionnelles de la perte d'*UBE3A*.

Enfin, la revue souligne l'importance du développement de biomarqueurs fiables et spécifiques, en particulier électrophysiologiques, pour évaluer l'efficacité des nouvelles thérapies et mieux adapter les traitements aux profils individuels. Dans l'ensemble, cet article met en évidence les avancées majeures mais aussi les défis persistants de la médecine de précision dans le SA, notamment en termes de sécurité, de fenêtre thérapeutique optimale et de pertinence clinique à long terme.

Thérapies à base d'ARN pour les troubles du neurodéveloppement : des outils innovants pour la correction moléculaire (Drongitis D. et al., *Frontiers in Molecular Biosciences*, octobre 2025)

DOI : [10.3389/fmolb.2025.1681647](https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1681647)

Cet article de revue fait le point sur les différentes thérapies à base d'ARN actuellement développées pour corriger les mécanismes moléculaires à l'origine des troubles du neurodéveloppement. Il décrit plusieurs approches permettant soit de diminuer l'expression de gènes délétères, soit d'augmenter ou de restaurer la production de protéines essentielles au bon fonctionnement des neurones, sans modifier directement l'ADN.

Concernant le SA, la revue met en avant les stratégies visant à réactiver l'allèle paternel silencieux du gène *UBE3A*, notamment grâce à des oligonucléotides antisens ciblant les transcrits antisens naturels. Des résultats obtenus chez des modèles cellulaires, animaux et dans des essais cliniques précoces montrent que ces approches peuvent augmenter les niveaux d'*UBE3A* et améliorer certains phénotypes neurologiques, en particulier lorsqu'elles sont administrées à des stades précoces du développement.

Plus largement, les auteurs montrent que les thérapies à base d'ARN offrent une grande précision, une réversibilité et une adaptabilité qui les rendent particulièrement adaptées aux maladies génétiques pédiatriques. Bien que des défis persistent, notamment en matière de

délivrance au cerveau, de sécurité à long terme et de variabilité interindividuelle, cette revue souligne le fort potentiel de ces technologies pour ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le SA et d'autres troubles neurodéveloppementaux actuellement sans traitement curatif.

Pharmacologie préclinique de l'alogabat : un nouveau modulateur allostérique positif du récepteur GABAA- α 5 ciblant les troubles du neurodéveloppement avec altération de la signalisation GABAergique (Krystal J.H. et al., *Frontiers in Pharmacology*, juillet 2025)

DOI : [10.3389/fphar.2025.1626078](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1626078)

Cette étude préclinique décrit le développement de l'alogabat (*Cf. Essais cliniques*), un candidat médicament conçu pour corriger un déséquilibre fondamental observé dans le SA : une inhibition cérébrale insuffisante liée à une altération des récepteurs GABAA. Contrairement aux traitements actuels agissant de manière globale sur ces récepteurs, l'alogabat cible spécifiquement la sous-unité α 5, fortement impliquée dans la régulation de l'excitabilité cérébrale et des fonctions cognitives. La modulation positive des récepteurs GABAA- α 5 représente une approche thérapeutique innovante, permettant de renforcer l'inhibition neuronale sans les effets indésirables classiquement associés aux modulateurs allostériques positifs non sélectifs des récepteurs GABAA¹⁸, comme le diazépam.

L'alogabat a été évalué pour sa liaison et son activité fonctionnelle sur les récepteurs GABAA- α 5 β 3 γ 2 *in vitro* (sur des cellules) et dans des études électrophysiologiques sur des tranches hippocampiques. Des études *in vivo* (sur des modèles animaux) chez le rongeur ont inclus l'évaluation de l'occupation des récepteurs à l'aide d'un traceur sélectif du GABAA- α 5, l'IRM pharmacologique et l'électroencéphalographie. L'alogabat a également été testé sur des modèles animaux présentant des comportements répétitifs, dans des modèles de crises épileptiques, pour les performances cognitives chez le rat, et sur la motricité en association avec le diazépam.

Les résultats montrent que chez les modèles murins, l'alogabat est un modulateur allostérique positif puissant et sélectif des récepteurs GABAA- α 5, avec une occupation du récepteur dépendante de la dose. Une modulation fonctionnelle des circuits cérébraux est mise en évidence par des modifications régionales de la perfusion cérébrale et des changements de l'activité EEG. L'alogabat normalise les comportements répétitifs dans plusieurs modèles murins et présente une activité antiépileptique, sans altération cognitive ni sédatrice aux doses efficaces.

Criblage de neurones dérivés de patients atteints du SA menant à l'oligonucléotide antisens clinique rugonersen ciblant UBE3A-ATS, avec un effet prolongé chez le singe (Jagasia R. et al., *Nucleic Acids Research*, mai 2025)

DOI : [10.1093/nar/gkaf851](https://doi.org/10.1093/nar/gkaf851)

¹⁸ Modulateurs allostériques positifs non sélectifs des récepteurs GABAA : Molécules se liant à un site distinct du GABA sur le récepteur GABAA et augmentant son activité, sans cibler un sous-type particulier de récepteur

Cet article explique comment le rugonersen, un traitement actuellement testé chez l'enfant (Cf. Parties « Recensement des essais cliniques », RO7248824), a été découvert et validé avant son passage en clinique. Les chercheurs partent du principe que, chez les personnes avec un SA, la copie paternelle du gène *UBE3A* est présente mais bloquée par un mécanisme impliquant l'ARN *UBE3A-ATS*.

Les auteurs ont réalisé un criblage¹⁹ d'une bibliothèque d'oligonucléotides antisens modifiés (LNA-ASO) dans des neurones dérivés de patients porteurs du SA. Cette approche a conduit à l'identification de rugonersen, capable de réduire efficacement *UBE3A-ATS* et d'augmenter l'ARNm²⁰ et la protéine *UBE3A* dans des neurones humains neurotypiques, des neurones dérivés de patients SA et chez le singe cynomolgus.

Des études in vivo chez la souris et chez le singe montrent une relation étroite entre la diminution d'*UBE3A-ATS* et l'augmentation d'*UBE3A*, nécessitant environ 90% de réduction d'*UBE3A-ATS* pour obtenir une augmentation de 50% d'*UBE3A*. Chez le singe, jusqu'à trois administrations intrathécales de rugonersen ont été bien tolérées et ont entraîné une réactivation durable de l'*UBE3A* paternel dans plusieurs régions cérébrales clés.

Les auteurs concluent que rugonersen présente des propriétés pharmacologiques favorables, avec une efficacité prolongée compatible avec des administrations espacées, soutenant son développement clinique pour le SA.

Modulation à long terme de l'excitabilité corticale par des stimulations transcrâniennes répétées : mise en évidence de contraintes neurobiologiques dans un modèle de trouble neurodéveloppemental (Agrawal B. et al., *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, juin 2025)

DOI : [10.1016/j.neurom.2025.10.058](https://doi.org/10.1016/j.neurom.2025.10.058)

Cet article étudie les effets d'une stimulation électrique non invasive du cerveau, appelée stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS), dans un modèle murin du SA. Cette technique, déjà testée chez l'humain dans différents contextes, vise à modifier l'activité des neurones à l'aide d'un courant électrique très faible appliqué sur le crâne.

Les chercheurs montrent que, chez des souris sans trouble neurologique, la stimulation augmente l'activité des neurones mais que le cerveau parvient à activer des mécanismes de régulation internes pour limiter cette augmentation. En revanche, chez les souris porteuses d'un SA, la stimulation provoque une augmentation excessive et mal contrôlée de l'excitabilité neuronale, sans mise en place de mécanismes compensatoires efficaces. Sur le plan du comportement, la stimulation ne permet pas d'améliorer la mémoire spatiale chez les souris SA et entraîne seulement des modifications du comportement exploratoire. Ces résultats indiquent que, dans le SA, les circuits cérébraux ne réagissent pas à la stimulation de la même manière que dans un cerveau typique.

Cette étude montre que, même si la tDCS peut induire des effets durables sur l'activité des neurones, son efficacité et sa sécurité dépendent fortement de la capacité du cerveau à s'autoréguler. Dans le SA, cette capacité étant altérée, les auteurs soulignent la nécessité de

¹⁹ Criblage : méthode expérimentale consistant à tester rapidement un grand nombre de molécules ou de conditions afin d'identifier celle(s) ayant un effet biologique d'intérêt.

²⁰ ARN messager (ARNm) : Molécule d'ARN qui transporte l'information génétique de l'ADN vers les ribosomes, où elle est utilisée pour synthétiser une protéine.

développer des protocoles de stimulation spécifiquement adaptés aux troubles du neurodéveloppement.

La restauration de l'UBE3A rétablit le comportement et le protéome dans un modèle murin du SA lié à des défauts d'empreinte (Milazzo C. et al., *Molecular Autism*, août 2025)

DOI : [10.1186/s13229-025-00675-z](https://doi.org/10.1186/s13229-025-00675-z)

Cette étude vise à mieux comprendre si la restauration de la protéine UBE3A peut corriger les troubles observés dans certaines formes génétiques du SA, en particulier celles liées à un défaut du centre d'empreinte maternel ou à une disomie uniparentale paternelle. Les chercheurs ont utilisé un modèle murin reproduisant ces situations génétiques, dans lequel l'UBE3A est fortement diminuée et où d'autres gènes de la même région chromosomique sont anormalement exprimés.

Les souris avec un SA présentent des troubles moteurs et comportementaux marqués, une sensibilité accrue aux crises d'épilepsie et de nombreuses anomalies des protéines cérébrales. Lorsque les chercheurs rétablissent l'expression de l'UBE3A très tôt au cours du développement, soit par modification génétique soit en activant le gène silencieux à l'aide d'un oligonucléotide antisens, ils observent une amélioration nette. La restauration génétique complète de l'UBE3A permet de corriger l'ensemble des troubles comportementaux, la susceptibilité aux crises et les anomalies du protéome cérébral. Le traitement par oligonucléotide antisens entraîne quant à lui une amélioration partielle, avec une récupération de certains comportements mais pas de tous.

Ces résultats montrent que, dans ces formes de SA, la perte de l'UBE3A est le facteur principal responsable des troubles observés, et que les autres gènes dérégulés jouent un rôle limité. L'étude renforce ainsi l'idée que les thérapies visant à réactiver l'UBE3A, actuellement en cours d'évaluation clinique, pourraient être pertinentes et bénéfiques pour les personnes atteintes de SA liées à des défauts d'empreinte ou à une UPD.

L'apport alimentaire en acide octanoïque restaure l'expression d'UBE3A et améliore les phénotypes comportementaux dans un modèle murin du SA (Qu S. et al., *The FASEB Journal*, avril 2025)

DOI : [10.1096/fj.202403130RR](https://doi.org/10.1096/fj.202403130RR)

Cette étude explore une approche nutritionnelle visant à réactiver l'expression du gène UBE3A normalement silencieux dans le cerveau dans le SA. Les auteurs s'intéressent à l'acide octanoïque, un acide gras naturellement présent dans certains aliments (noix de coco, lait maternel, huile de palme) et capable de traverser la barrière hématoencéphalique, y compris au cours du développement précoce.

Chez des souris modèles du SA, une supplémentation alimentaire en acide octanoïque mise en place dès la naissance permet de réactiver l'expression de l'allèle paternel d'UBE3A dans les neurones, en particulier dans l'hippocampe et le cortex. Cette réactivation est associée à des améliorations de plusieurs fonctions dépendantes de l'hippocampe, notamment la mémoire spatiale, les capacités de reconnaissance d'objets et certains comportements liés à

l'organisation et à l'apprentissage. Les analyses cellulaires montrent que cette amélioration s'accompagne d'une restauration du développement des épines dendritiques, structures essentielles à la communication entre neurones. Les auteurs identifient également une diminution de l'expression de la topoisomérase II bêta comme un mécanisme potentiel expliquant la réactivation du gène *UBE3A*, sans modification détectable de la méthylation de l'ADN au niveau du centre d'empreinte.

Cette étude suggère qu'une intervention nutritionnelle précoce pourrait représenter une stratégie non invasive pour cibler la cause génétique du SA, en réactivant l'expression d'*UBE3A* à partir de l'allèle paternel. Bien que ces résultats soient obtenus chez la souris, ils ouvrent des perspectives pour le développement futur de stratégies thérapeutiques précoces, sûres et adaptées aux différentes étapes du développement.

L'inhibition de la cofiline améliore les dysfonctionnements de PIEZO2 et des récepteurs AMPA dans un modèle murin du SA (Romero L.O. *et al.*, *The Journal of Neuroscience*, Novembre 2025)

DOI : [10.1523/JNEUROSCI.0965-25.2025](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0965-25.2025)

Cette étude explore le rôle du cytosquelette d'actine dans les troubles moteurs et cognitifs observés dans le SA, en se concentrant sur une protéine clé appelée cofiline, impliquée dans la fragmentation des filaments d'actine. Les auteurs partent du constat que, dans le SA, les neurones présentent une diminution de l'actine filamentaire, associée à un mauvais fonctionnement de certains canaux ioniques essentiels à la transmission de l'information nerveuse.

Les chercheurs montrent que l'inhibition pharmacologique de la cofiline permet de stabiliser le cytosquelette d'actine dans différents types de neurones. Cette stabilisation améliore la fonction du canal mécanosensible PIEZO2 dans les neurones sensoriels, ainsi que celle des récepteurs AMPA impliqués dans la transmission glutamatergique au niveau de l'hippocampe. Ces deux systèmes sont connus pour jouer un rôle central dans la coordination motrice, la perception sensorielle et les capacités d'apprentissage.

Au-delà des effets cellulaires, l'administration systémique de l'inhibiteur de la cofiline SZ-3 chez des souris modèles du SA entraîne une amélioration mesurable des performances motrices et des capacités de mémoire spatiale. Les souris traitées montrent de meilleurs résultats aux tests évaluant l'équilibre, la coordination et l'apprentissage, sans altération de la sensibilité tactile chez les animaux non porteurs.

Ces résultats mettent en évidence un lien direct entre la désorganisation du cytosquelette d'actine, le dysfonctionnement de canaux ioniques clés et les troubles comportementaux observés dans le SA. L'étude suggère que cibler les protéines régulant la dynamique de l'actine pourrait représenter une approche thérapeutique complémentaire aux stratégies centrées sur *UBE3A*, en particulier pour améliorer la motricité et les fonctions cognitives.

Des inhibiteurs peptidomimétiques²¹ ciblant la signalisation TrkB/PSD-95 améliorent la cognition et les crises dans un modèle murin du SA (Huie E.Z. *et al.*, *Neuropsychopharmacology*, 2025)

²¹ Inhibiteurs peptidomimétiques : Molécules conçues pour imiter la structure d'un peptide afin de bloquer spécifiquement l'activité d'une enzyme ou d'une protéine cible

DOI : [10.1038/s41386-024-02020-z](https://doi.org/10.1038/s41386-024-02020-z)

Cette étude explore une approche thérapeutique innovante visant à améliorer certains symptômes du SA en ciblant une voie clé de la communication entre neurones. Les auteurs s'intéressent à la signalisation du BDNF, un facteur essentiel au bon fonctionnement des synapses, et à son récepteur TrkB, dont l'activité dépend d'une interaction étroite avec la protéine PSD-95. Dans le SA, cette interaction est altérée, ce qui perturbe plusieurs voies de signalisation impliquées dans la plasticité synaptique.

Les chercheurs ont développé une nouvelle classe de molécules, appelées Syn3, capables de se lier spécifiquement à PSD-95 afin de renforcer son interaction avec TrkB. Ces composés ont été testés dans un modèle murin du SA présentant une délétion du gène *UBE3A*. Après administration systémique, les souris traitées présentent une diminution notable des crises, avec un allongement du délai d'apparition des crises sévères. Les traitements par Syn3 et par son analogue plus stable, D-Syn3, améliorent également les performances cognitives des souris dans des tests de mémoire, en lien avec une restauration de la plasticité synaptique mesurée au niveau de l'hippocampe. Les auteurs montrent en outre que D-Syn3 traverse efficacement la barrière hématoencéphalique, un critère essentiel pour une utilisation thérapeutique ciblant le cerveau.

Enfin, un effet partiel mais significatif est observé sur l'apprentissage moteur avec D-Syn3, bien que les déficits moteurs globaux et les troubles de la démarche ne soient pas corrigés. Cette étude met en évidence l'intérêt de cibler l'interaction TrkB–PSD-95 pour améliorer certains domaines clés du SA, notamment les crises et les fonctions cognitives, tout en soulignant la nécessité de poursuivre les recherches pour affiner l'efficacité et le spectre d'action de ces composés.

Une prodrogue ciblant le récepteur CIM6P/IGF2R améliore la mémoire chez des souris saines et corrige des déficits dans un modèle murin du SA (Aria F. *et al.*, *Translational Psychiatry*, Septembre 2025)

DOI : [10.1038/s41398-025-03610-1](https://doi.org/10.1038/s41398-025-03610-1)

Cette étude évalue une nouvelle approche thérapeutique visant à améliorer les troubles de la mémoire et certains déficits moteurs observés dans le SA, en ciblant une voie biologique déjà connue pour son rôle dans la consolidation mnésique. Les auteurs s'appuient sur des travaux antérieurs montrant que l'IGF2 et le mannose 6-phosphate, via leur récepteur commun CIM6P/IGF2R, renforcent durablement la mémoire chez l'animal.

Les chercheurs ont développé une nouvelle molécule, appelée PMP1, conçue pour activer cette voie de signalisation. Ils montrent que l'administration de PMP1, par voie orale ou sous-cutanée, améliore significativement l'apprentissage et la persistance de la mémoire chez des souris saines. Dans un modèle murin du SA, le traitement permet également de corriger des déficits de mémoire ainsi que certains troubles moteurs. Les auteurs démontrent que les effets bénéfiques de PMP1 dépendent de la présence du récepteur CIM6P/IGF2R dans l'hippocampe, une région clé pour les fonctions cognitives. Aucun effet indésirable détectable n'est observé chez les animaux traités. De plus, si les deux voies d'administration sont efficaces à dose équivalente, la prise orale induit un effet plus durable dans le temps.

Cette étude identifie PMP1 comme un candidat thérapeutique prometteur pour le SA, capable d'améliorer les fonctions mnésiques et certains aspects moteurs par une activation ciblée d'une voie impliquée dans la plasticité cérébrale. Elle souligne également le potentiel de stratégies pharmacologiques visant des mécanismes communs à plusieurs troubles neurodéveloppementaux.

Lipides BEND (branched endosomal disruptor) : amélioration de la délivrance de l'ARNm et de CRISPR-Cas9 pour l'édition génétique hépatique et l'ingénierie des lymphocytes T (Padilla M. S et al., *Nature Communications*, Janvier 2025)

DOI : [10.1038/s41467-024-55137-6](https://doi.org/10.1038/s41467-024-55137-6)

Cet article porte sur une avancée technologique importante pour les thérapies basées sur l'ARNm et l'édition génétique, deux approches actuellement explorées pour de nombreuses maladies génétiques, dont le SA. Les auteurs s'attaquent à un problème clé : une fois entrées dans les cellules, les nanoparticules transportant l'ARNm ou CRISPR restent souvent bloquées dans des compartiments appelés endosomes, ce qui empêche ces traitements d'agir correctement.

Les chercheurs développent de nouveaux lipides, appelés BEND, dont la structure ramifiée permet de perturber plus efficacement la membrane des endosomes. Cela facilite la libération de l'ARNm ou du complexe CRISPR-Cas9 dans le cytoplasme, où ils peuvent produire une protéine ou modifier un gène. Cette amélioration est démontrée dans le foie, un organe clé pour de nombreuses thérapies systémiques, ainsi que dans des lymphocytes T humains, largement utilisés en thérapie cellulaire.

Même si cette étude ne concerne pas directement le SA, elle est particulièrement pertinente car les stratégies thérapeutiques actuelles visant à restaurer l'expression d'UBE3A reposent sur une délivrance efficace de matériel génétique ou moléculaire dans les cellules. L'amélioration de l'échappement endosomal représente un verrou technologique majeur, et les lipides BEND pourraient, à terme, contribuer à rendre ces approches plus efficaces et plus sûres.

Conception combinatoire de nanoparticules lipidiques incorporant des siloxanes pour améliorer le traitement intracellulaire et la délivrance thérapeutique ciblée d'ARNm (Xue L. et al., *Nature Nanotechnology*, janvier 2025)

DOI : [10.1038/s41565-024-01747-6](https://doi.org/10.1038/s41565-024-01747-6)

Cette étude décrit également le développement d'une plateforme de nanoparticules lipidiques destinée à améliorer la délivrance d'ARNm vers des organes spécifiques après administration systémique. Les chercheurs ont conçu une large bibliothèque de lipides ionisables²² intégrant des groupements siloxanes²³ et ont montré que de légères variations de leur structure chimique permettent d'orienter la distribution des nanoparticules vers le foie, les poumons ou la rate chez la souris.

Les résultats montrent que l'intégration de siloxanes améliore à la fois l'entrée des nanoparticules dans les cellules et la libération de l'ARNm à l'intérieur de celles-ci, ce qui se traduit par une expression plus efficace des gènes délivrés. Cette approche permet d'obtenir une édition génomique robuste et ciblée dans différents tissus et d'induire des effets thérapeutiques mesurables, notamment une amélioration de la réparation pulmonaire après une lésion induite par une infection virale.

Bien que cette étude ne soit pas non plus spécifique du SA, elle est pertinente dans le contexte des thérapies émergentes reposant sur l'ARNm ou l'édition génétique. Elle apporte des éléments importants sur les technologies de délivrance qui pourraient conditionner l'efficacité et la sécurité de futures approches thérapeutiques ciblant des gènes impliqués dans les troubles neurodéveloppementaux.

L'administration aiguë de la lovastatine n'a pas d'effet marqué sur les capacités motrices, la coordination motrice, la démarche ni la cognition simple dans un modèle murin du SA (Fenton *et al.*, *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, Mai 2025)

DOI : [10.1186/s11689-025-09616-6](https://doi.org/10.1186/s11689-025-09616-6)

Cette étude évalue l'intérêt de la lovastatine, un médicament déjà utilisé en clinique, comme traitement potentiel pour le SA. La lovastatine avait suscité un intérêt initial en raison de résultats précédents suggérant une réduction de l'hyperexcitabilité neuronale et des crises dans des modèles animaux du SA, en lien avec son action sur la voie de signalisation ERK.

Les auteurs ont testé les effets d'une administration aiguë de lovastatine chez des souris modèles du SA, en utilisant une batterie de tests comportementaux visant à évaluer l'activité motrice, la coordination, l'apprentissage moteur et les fonctions cognitives. Contrairement aux attentes, le traitement n'a pas amélioré les déficits comportementaux associés au SA. Au contraire, une sédation marquée a été observée chez les souris témoins non atteintes, accompagnée d'une diminution importante de l'activité exploratoire. Chez les souris modèles du SA, qui présentent déjà une activité locomotrice réduite, la lovastatine a entraîné une baisse supplémentaire de l'exploration sans amélioration de la coordination motrice, de l'apprentissage moteur ou de la démarche. Les performances cognitives évaluées par des tests de mémoire n'ont pas été améliorées et se sont même détériorées chez les souris témoins après traitement.

Les auteurs concluent que, dans les conditions testées, la lovastatine n'apporte aucun bénéfice comportemental pour le SA et présente des effets indésirables sur le comportement normal. Malgré son profil de sécurité connu, son faible coût et sa disponibilité, ces résultats ne soutiennent pas l'intérêt de poursuivre son évaluation comme option thérapeutique pour le SA,

²² Lipides ionisables : Lipides dont la charge varie selon le pH et utilisés notamment pour encapsuler et délivrer des acides nucléiques tels que l'ARN dans les cellules.

²³ Groupement siloxane : Motif chimique caractérisé par une chaîne alternant silicium et oxygène, conférant aux molécules de propriétés de stabilité et de flexibilité.

soulignant l'importance de publier également des résultats négatifs dans la recherche translationnelle.

Les ligands CaMKII α ne restaurent pas les phénotypes dans un modèle murin de SA
(Gauger et al., *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, Janvier 2025)

DOI : [10.1111/bcpt.14112](https://doi.org/10.1111/bcpt.14112)

Cet article évalue une stratégie thérapeutique ciblant indirectement les conséquences moléculaires de la perte d'*UBE3A* dans le SA, en modulant l'activité de CaMKII α , une kinase²⁴ clé de la plasticité synaptique précédemment impliquée dans la physiopathologie du SA. Les auteurs testent deux ligands pharmacologiques du domaine hub de CaMKII α , HOCPA et PhHTBA, déjà connus pour leurs effets neuroprotecteurs dans des modèles d'ischémie cérébrale.

Chez la souris SA adulte, un traitement chronique de 14 jours par ces composés n'améliore aucun des phénotypes comportementaux robustes associés à au SA, notamment les déficits moteurs et les comportements anxieux ou répétitifs. De manière importante, les auteurs ne retrouvent pas non plus, dans leurs conditions expérimentales, les altérations biochimiques de l'autophosphorylation de CaMKII α précédemment rapportées dans d'autres études, suggérant soit une variabilité liée aux modèles et aux conditions expérimentales, soit une implication plus complexe et contextuelle de CaMKII α dans le SA.

Ces résultats négatifs sont néanmoins informatifs. Ils indiquent que la simple stabilisation pharmacologique du domaine hub de CaMKII α chez l'adulte ne suffit pas à corriger les phénotypes du SA, et soulignent l'importance des fenêtres développementales précoces ainsi que la complexité des cascades moléculaires en aval d'*UBE3A*. L'étude renforce ainsi l'idée que les approches thérapeutiques les plus prometteuses dans le SA restent celles visant directement la restauration de l'expression ou de la fonction d'*UBE3A*, plutôt que le ciblage isolé de voies secondaires.

²⁴ Kinase : Enzyme ajoutant un groupement phosphate à une protéine ou à une autre molécules, jouant un rôle clé dans la régulation des voies de signalisation cellulaire.

5) ESSAIS CLINIQUES

A l'issue de recherches précliniques encourageantes, les essais cliniques sont des étapes indispensables pour tester et valider de nouveaux traitements avant qu'ils ne soient accessibles au grand public. Ils permettent de vérifier si un médicament ou une thérapie est sûr, efficace et bien toléré. Ces essais se déroulent en plusieurs phases :

Phase 1 : Sécurité et dosage. Cette étape préliminaire est menée sur un petit groupe de volontaires, souvent des personnes en bonne santé, pour vérifier la sécurité du traitement et déterminer la dose optimale.

Phase 2 : Sécurité et efficacité. Le traitement est ensuite testé sur un groupe plus large de personnes atteintes de la maladie cible, afin d'évaluer son efficacité et de surveiller les éventuels effets secondaires.

Phase 3 : Effets secondaires et efficacité. À ce stade, des centaines, voire des milliers de patients participent. L'objectif est de confirmer l'efficacité du traitement, de comparer les résultats avec ceux des traitements existants (ou d'un placebo) et de détecter des effets indésirables rares.

Phase 4 : Examen par les autorités réglementaires de santé. Une fois le traitement approuvé et commercialisé, des études de suivi sont réalisées pour continuer à surveiller ses effets à long terme et sa sécurité dans un usage plus large.

Chaque phase est essentielle pour garantir que le traitement est non seulement efficace, mais aussi sûr pour les patients. Les essais cliniques sont rigoureusement encadrés par des protocoles scientifiques et des autorités de santé pour protéger les participants. Ils représentent une étape clé dans le développement des nouveaux traitements pour le SA.

Pour d'autres informations concernant les essais cliniques, vous pouvez visiter le site web de l'Angelman Syndrome Foundation. Une brochure est également disponible sur le site de l'AFSA.

NB: la source de données officielle des listes d'essais cliniques est le registre [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) tenu par la National Library of Medicine (NLM)²⁵. Ce registre d'essais cliniques est disponible uniquement en anglais et donne accès à plus de 200 000 essais cliniques du monde entier. Son intérêt est qu'il recense des essais annoncés ou en cours, donc pas encore publiés dans des revues et non indexés dans PubMed (le principal moteur de recherche de données bibliographiques de l'ensemble des domaines de spécialisation de la biologie et de la médecine). Ces données sont filtrées pour ne présenter ci-dessous qu'une sélection non exhaustive des essais en cours relatifs au Syndrome d'Angelman. Sur le site ClinicalTrials.gov sont indiquées toutes les informations relatives à chaque essai clinique (dates, localisation, critères d'inclusion, contact). Vous y aurez accès en cliquant sur l'identifiant de l'essai indiqué dans ce document.

²⁵ National Library of Medicine (NLM) : Bibliothèque médicale nationale des États-Unis, qui collecte, organise et diffuse des connaissances scientifiques et biomédicales à destination des chercheurs, des professionnels de santé et du public.

Recensement des essais cliniques en cours relatifs au SA

REVEAL : Étude de phase 3 de l'ION582 dans le syndrome d'Angelman

Statut : en cours

Phase : 3

Recrutement : en cours (à l'étranger)

Organisateur : Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Identifiant de l'essai clinique : [NCT06914609](#)

Date de fin estimée de la phase : avril 2030

Vous trouverez sur le [site de l'AFSA](#) le communiqué de presse du laboratoire Ionis de décembre 2025, traduit en français, sur cet essai clinique ainsi que sur les essais HALOS (phases 1/2) et CHAMPION (destiné à étudier ION582 dans d'autres génotypes, prévu pour 2026).

L'étude REVEAL de phase 3 a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ION582 chez des enfants et des adultes porteurs de SA lié à une délétion ou à une mutation du gène *UBE3A*. L'ION582 est un traitement expérimental développé pour cibler les mécanismes moléculaires responsables des symptômes du SA.

L'essai est randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo. Il comprend plusieurs périodes successives : une phase de sélection pouvant durer jusqu'à 28 jours, une phase de traitement contrôlée par placebo d'environ 60 semaines, une phase d'extension à long terme d'environ 25 mois au cours de laquelle tous les participants reçoivent l'ION582, puis une période de suivi post-traitement d'environ 8 mois. L'étude est structurée en deux cohortes. La première inclut des participants pédiatriques âgés de 2 à moins de 18 ans et constitue la population principale pour l'évaluation des critères de jugement. La seconde cohorte inclut des participants adultes âgés de 18 à 50 ans.

Les participants sont répartis de manière aléatoire selon un ratio 1:1 pour recevoir soit 80 mg d'ION582, soit un placebo durant la phase en double aveugle. À l'issue de cette phase, tous les participants peuvent entrer dans la phase d'extension à long terme et recevoir l'ION582. Le participant, les aidants, les investigateurs et le promoteur restent en aveugle concernant la dose administrée pendant cette phase.

L'étude a débuté en 2024 avec trois groupes de traitement (40 mg d'ION582, 80 mg d'ION582 et placebo). À la suite de nouvelles analyses issues de l'essai de phase 1/2 HALOS, le protocole a été modifié en décembre 2025 pour ne conserver que deux groupes, 80 mg d'ION582 et placebo. Les participants initialement assignés au groupe 40 mg ont été réorientés vers la dose de 80 mg.

HALOS : étude de sécurité, de tolérance, de pharmacocinétique et de pharmacodynamique de doses multiples croissantes de l'ION582 chez des participants atteints du syndrome d'Angelman

Statut : en cours

Phase : 2a

Recrutement : en cours (en France et à l'étranger)

Organisateur : Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Identifiant de l'essai clinique : [NCT05127226](#)

Date de fin estimée de l'essai : mars 2029

L'étude HALOS vise à évaluer la sécurité et la tolérance de l'ION582, un traitement expérimental administré par injection dans le liquide céphalorachidien, chez des patients atteints du SA.

L'étude se déroule en trois phases. La première, d'une durée de 13 semaines, teste des doses croissantes du médicament, suivie d'une période de suivi allant jusqu'à 32 semaines pour évaluer les effets secondaires. Les participants poursuivent ensuite une deuxième phase de 49 semaines avec des doses adaptées et un suivi post-traitement de 12 semaines. Enfin, une extension à long terme permet de continuer le traitement pendant trois ans supplémentaires pour évaluer les effets prolongés.

Environ 44 à 55 participants sont inclus dans cette étude, offrant une analyse détaillée des effets du traitement. Les chercheurs collectent des données sur la sécurité, la tolérance et l'impact de l'ION582 sur les symptômes de la maladie, afin de déterminer son potentiel thérapeutique.

AURORA : Étude de la sécurité et de l'efficacité du GTX-102 chez des personnes atteintes d'un syndrome d'Angelman avec ou sans délétion

Statut : en cours

Phase : 2

Recrutement : en cours (à l'étranger et en France)

Organisateur : Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Identifiant de l'essai clinique : [NCT07157254](#)

Date de fin estimée de la phase : janvier 2030

Vous trouverez sur le [site de l'AFSA](#) le communiqué de presse du laboratoire Ultragenyx Pharmaceutical Inc. d'octobre 2025, traduit en français, concernant le premier patient traité dans cette étude.

Cette étude de phase 2 vise à évaluer la sécurité et l'efficacité du GTX-102 chez des personnes atteintes du SA, qu'il soit lié à une délétion ou à une autre anomalie génétique du gène UBE3A. Le GTX-102 est un traitement expérimental développé pour agir sur les mécanismes moléculaires à l'origine des manifestations du SA, avec l'objectif d'améliorer les symptômes cliniques.

L'essai adopte un design dit « basket », permettant d'inclure des participants de différents âges et profils génétiques au sein d'une même étude. Il est structuré en plusieurs sous-protocoles (A, B, C et D), tous conduits en ouvert, c'est-à-dire sans placebo ni aveugle, et reposant sur une organisation similaire. Chaque sous-protocole comprend une période de sélection, une phase de charge du traitement, puis une phase de maintien.

Les sous-protocoles A, B et C sont des études à un seul bras, dans lesquelles tous les participants reçoivent le GTX-102. Le sous-protocole D inclut une comparaison, avec une randomisation des participants selon un ratio 2:1 entre un groupe recevant le GTX-102 et un groupe sans traitement. Les participants du groupe sans traitement suivent ensuite le même calendrier de visites et d'évaluations que les autres groupes après cette période initiale.

À l'issue de leur participation au protocole principal, les participants de l'ensemble des sous-protocoles ont la possibilité de poursuivre le traitement dans une étude d'extension à long terme. Cette approche permet de recueillir des données prolongées sur la tolérance et les effets potentiels du GTX-102 dans le SA, tout en offrant une continuité de prise en charge aux participants.

ASPIRE : Étude de phase 3 évaluant l'efficacité et la sécurité du GTX-102 chez des enfants atteints du syndrome d'Angelman

Statut : en cours

Phase : 3

Recrutement : terminé (à l'étranger)

Organisateur : Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Identifiant de l'essai clinique : [NCT06617429](#)

Date de fin estimée de la phase : novembre 2027

Vous trouverez sur le [site de l'AFSA](#) le communiqué de presse du laboratoire Ultragenyx Pharmaceutical Inc. de décembre 2024, traduit en français, concernant le premier patient traité dans cette étude.

Cette étude de phase 3 a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du GTX-102, notamment sur les fonctions cognitives chez des enfants porteurs d'une forme de SA avec délétion du gène *UBE3A*.

L'essai est randomisé, en double aveugle et contrôlé par une procédure « sham », c'est-à-dire une intervention simulée servant de contrôle, afin de garantir une évaluation rigoureuse de l'efficacité et de la sécurité du traitement. Cette méthodologie permet de limiter les biais liés aux attentes des familles, des investigateurs et des participants, et de comparer de manière fiable les effets du GTX-102 à ceux de l'absence de traitement actif.

L'étude inclut exclusivement une population pédiatrique, ciblant une période clé du développement cognitif chez les enfants porteurs du SA. Les participants sont répartis de façon aléatoire entre le groupe recevant le GTX-102 et le groupe contrôle, puis suivis à l'aide d'évaluations standardisées portant notamment sur les fonctions cognitives, ainsi que sur la tolérance et la sécurité du traitement.

Cet essai Aspire constitue une étape déterminante dans le développement clinique du GTX-102. En se concentrant spécifiquement sur les enfants présentant une forme par délétion du SA, il pourrait fournir des données essentielles sur l'impact du traitement sur le développement cognitif et contribuer, en cas de résultats positifs, à l'émergence d'une nouvelle option thérapeutique ciblée pour cette population.

LTE GTX-102 : Essai de prolongation à long terme portant sur l'efficacité et l'innocuité du GTX-102 chez les patients porteurs du SA

Statut : en cours

Phase : 3

Recrutement : sur invitation uniquement

Organisateur : Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Identifiant de l'essai clinique : [NCT06415344](#)

Date de fin estimée de la phase : février 2029

Cette étude est une extension à long terme de phase 3 visant à évaluer principalement le profil de sécurité du GTX-102 chez des personnes atteintes du SA. Elle est ouverte aux participants ayant déjà pris part à un essai clinique antérieur portant sur le GTX-102, ce qui permet d'assurer une continuité du suivi et du traitement.

L'essai est conduit en ouvert et a pour objectif d'analyser les effets du GTX-102 lors d'une administration prolongée dans le temps. Les données recueillies concernent en priorité la tolérance et la sécurité à long terme du traitement, mais également des éléments d'efficacité, afin d'observer si les effets potentiellement bénéfiques se maintiennent ou évoluent au cours du suivi prolongé.

En incluant uniquement des participants déjà exposés au GTX-102 dans des études précédentes, cette extension permet de documenter les effets cumulatifs du traitement et d'identifier d'éventuels effets indésirables tardifs. Ce type d'étude est particulièrement important dans le cadre de traitements destinés à être administrés sur de longues périodes, comme ceux envisagés pour le SA.

ASCEND-AS : Étude de phase 1/2 évaluant la sécurité et l'efficacité de la thérapie génique MVX-220 dans le syndrome d'Angelman

Statut : en cours

Phase : 1/2

Recrutement : actif (aux États-Unis)

Organisateur : MavriX Bio

Identifiant de l'essai clinique : [NCT07181837](#)

Date de fin estimée de la phase : mai 2031

Vous trouverez sur le [site de l'AFSA](#) le communiqué de presse de la société de biotechnologies MavriX Bio, traduit en français, concernant le premier patient de cet essai clinique à avoir reçu une dose du MVX-220.

Cette étude de phase 1/2 a pour objectif d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la thérapie génique MVX-220 chez des enfants et des adultes porteurs de SA associé à une délétion du gène *UBE3A*, une disomie uniparentale ou un défaut du centre d'empreinte. Le MVX-220 est une thérapie de remplacement génique expérimentale conçue pour fournir une copie fonctionnelle du gène *UBE3A* aux personnes atteintes de SA.

L'essai est conduit sans groupe contrôle, ce qui signifie que tous les participants reçoivent le traitement expérimental. L'étude est organisée en deux cohortes principales. La première inclut des participants adultes et permet une première évaluation de la sécurité du traitement. La seconde cohorte inclut des participants pédiatriques et n'est ouverte qu'après validation des données de sécurité issues de la cohorte adulte par un comité indépendant de surveillance des données de sécurité. Une troisième cohorte optionnelle, incluant des adultes et/ou des enfants, pourra être mise en place en fonction des résultats observés dans les deux premières cohortes.

Tous les participants reçoivent une dose unique de MVX-220 administrée par injection dans la citerne magna, une procédure permettant une diffusion directe du vecteur de thérapie génique dans le système nerveux central. Afin de limiter le risque de réaction immunitaire liée à la thérapie génique, un traitement par corticoïdes est administré avant et pendant une courte période après l'injection.

Les participants sont suivis de manière rapprochée pendant deux ans après l'administration du traitement afin d'évaluer la sécurité et les effets cliniques potentiels du MVX-220, puis bénéficient d'un suivi prolongé avec des évaluations moins fréquentes pendant trois années supplémentaires. La durée totale de suivi prévue dans l'étude est de cinq ans.

Recensement des essais cliniques terminés

AS-001 : Étude ouverte de la sécurité, de la tolérance et de la pharmacocinétique du NNZ-2591 administré par voie orale dans le syndrome d'Angelman

Statut : terminé

Organisateur : Neuren Pharmaceuticals Limited

Recrutement : terminé

Identifiant de l'essai clinique : [NCT05011851](#)

Date de fin estimée de la phase : janvier 2025

Les résultats de cet essai clinique n'ont pas encore été publiés.

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique du NNZ-2591, une molécule expérimentale administrée par voie orale, chez des enfants et des adolescents atteints du syndrome d'Angelman (SA). Le NNZ-2591 est développé comme un traitement potentiel visant à améliorer certaines fonctions neurologiques altérées dans le SA.

L'essai a été conduit en ouvert, ce qui signifie que tous les participants ont reçu le traitement et qu'il n'y avait pas de groupe placebo. Les participants, enfants et adolescents, ont reçu une solution orale de NNZ-2591 à la dose de 50 mg/mL pendant une durée totale de 13 semaines. L'étude s'est attachée à analyser la manière dont le médicament est absorbé, distribué et éliminé par l'organisme, ainsi que sa bonne tolérance au cours du traitement.

En plus des objectifs de sécurité et de pharmacocinétique, l'étude comportait également des objectifs secondaires visant à explorer des mesures d'efficacité. Ces évaluations avaient pour but de détecter d'éventuels signaux cliniques positifs sur les symptômes du SA, même si l'essai n'était pas conçu pour démontrer formellement une efficacité thérapeutique.

ALDEBARAN : Étude visant à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et le mécanisme d'action de l'alogabat chez des enfants et adolescents atteints du syndrome d'Angelman avec génotype par délétion

Statut : terminé

Phase : 2a

Recrutement : terminé

Organisateur : Hoffmann-La Roche

Identifiant de l'essai clinique : [NCT05630066](#)

Date de fin estimée de la phase : non communiquée (étude toujours en cours à ce jour)

Les résultats de cet essai clinique n'ont pas encore été publiés.

Cette étude de phase 2a avait pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique et la sécurité de l'alogabat chez des enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans porteurs du SA lié à une délétion du gène *UBE3A*. Un objectif central de l'essai était également d'apporter une preuve de mécanisme, c'est-à-dire de démontrer que le traitement agisse bien sur des marqueurs biologiques cohérents avec son mode d'action attendu dans le SA.

L'essai était multicentrique, conduit en ouvert, et s'est déroulé sur une durée totale de 12 semaines. Jusqu'à 56 participants ont été inclus. L'étude s'est organisée en deux parties. La première partie a été dédiée à la confirmation des doses et repose sur l'analyse combinée des données de pharmacocinétique, de sécurité et d'électroencéphalographie. Ces données

intermédiaires permettent en théorie d'ajuster et de définir les niveaux de dose qui seront utilisés dans la seconde partie de l'étude.

La seconde partie visait à explorer plus précisément les effets biologiques de l'allogabat. Elle s'appuyait notamment sur l'analyse des modifications de l'activité cérébrale mesurée par électroencéphalographie, en particulier la puissance des ondes bêta, comparée à la situation initiale. Ces mesures ont été réalisées à plusieurs temps clés, notamment après deux semaines et quatre semaines de traitement, ainsi qu'à la fin de la période de 12 semaines suivant une administration quotidienne de l'allogabat.

TANGELO : Étude visant à évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du RO7248824 (Rugonersen) chez des personnes porteuses du SA

Statut : terminé

Phase : 1

Recrutement : terminé

Organisateur : Hoffmann-La Roche

Identifiant de l'essai clinique : [NCT04428281](#)

Date de fin de la phase : juillet 2025

Les résultats de cet essai clinique ont été publiés dans un article paru en juillet 2025 dans le journal Nature Medicine, présenté en détails ci-dessous :

L'oligonucléotide antisens UBE3A-ATS rugonersen chez les enfants avec un SA : essai de phase 1 (Berg E. L. et al., *Nature Medicine*, juillet 2025)

DOI : [10.1038/s41591-025-03784-7](https://doi.org/10.1038/s41591-025-03784-7)

Cette étude de phase 1 avait pour objectif d'évaluer la sécurité, la tolérance, ainsi que le devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique) et ses effets biologiques (pharmacodynamie) du RO7248824 ou Rugonersen chez des personnes porteuses du SA. Le RO7248824 est un traitement expérimental administré directement dans le liquide céphalorachidien par voie intrathécale, afin de cibler le système nerveux central.

Rugonersen (RO7248824) est un oligonucléotide antisens conçu pour restaurer l'expression d'*UBE3A* en levant la répression de l'allèle paternel normalement silencieux. Comme indiqué précédemment, l'essai TANGELO est un essai de phase 1, multicentrique, ouvert, avec administrations répétées à doses croissantes (doses ascendantes multiples, MAD) et une extension à long terme (LTE). Il visait principalement à évaluer la sécurité et la tolérance de rugonersen chez des enfants âgés de 1 à 12 ans avec un SA (n=61), ainsi que sa pharmacocinétique. Des critères exploratoires incluaient la puissance delta de l'électroencéphalogramme et des domaines des échelles Bayley et Vineland.

- Participants : 61 enfants âgés de 1 à 12 ans
- Administration : Le médicament a été administré par voie intrathécale (injection dans le canal rachidien)
- Objectifs : L'objectif principal était d'évaluer la sécurité et la tolérance du rugonersen. Les objectifs secondaires incluaient la pharmacocinétique et l'évaluation de biomarqueurs comme l'EEG et des échelles cliniques

Résultats sur la sécurité et la tolérance

L'étude a atteint son critère d'évaluation principal : le rugonersen présente un profil de sécurité et de tolérance acceptable.

Événements indésirables (EI) : Les plus fréquents étaient la pyrexie (fièvre), les vomissements, l'ataxie et les crises d'épilepsie. La pyrexie était dose-dépendante en fréquence et en durée.

Événements graves indésirables graves (EIG) : 34% des participants ont présenté des EIG, dont 13% ont été jugés liés au médicament (notamment des crises d'épilepsie, des vomissements et un syndrome post-ponction lombaire). Aucun participant ne s'est retiré de l'étude en raison d'événements indésirables.

Biomarqueurs : Normalisation de l'EEG

L'une des découvertes majeures concerne la puissance de l'onde delta de l'EEG (2-4Hz), un biomarqueur de la physiopathologie du SA qui est anormalement élevée. Le rugonersen a entraîné une normalisation partielle et dose-dépendante de l'activité cérébrale.

L'effet maximal a été observé environ 100 jours après la première dose dans la phase MAD, avec une réduction de la puissance delta allant jusqu'à 75% pour les doses les plus élevées. Les données suggèrent que le schéma posologique de 120 mg toutes les 16 semaines maintient une réduction persistante de cette activité pathologique.

Signaux d'efficacité clinique

Bien que l'étude soit en ouvert (sans groupe placebo), des améliorations cliniques ont été observées à l'aide de plusieurs outils :

- Échelles de Bayley (BSID-III) et de Vineland (VABS-III) : Les enfants ont montré des gains de compétences en cognition, communication (réceptive et expressive) et motricité à un rythme dépassant l'évolution naturelle de la maladie
- Évaluation clinique (SAS-CGI) : Plus de 74% des participants ont été notés comme améliorés par les cliniciens
- Ces améliorations ont dépassé les seuils de différence minimale cliniquement importante définis par les chercheurs

Conclusion

Le rugonersen a démontré sa capacité à modifier l'activité cérébrale sous-jacente liée à la cause génétique du syndrome d'Angelman tout en étant bien toléré. Ces résultats soutiennent la poursuite du développement clinique du rugonersen en tant que traitement modificateur de la maladie. Cependant, les auteurs soulignent que l'absence de groupe de contrôle nécessite la prudence et que des études contrôlées sont indispensables pour confirmer l'efficacité causale du traitement.

Autres études cliniques en cours

GASR : Registre mondial du syndrome d'Angelman

Statut : en cours

Organisateur : Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics, Australie

Identifiant de l'essai clinique : [NCT05293184](#)

Date de fin estimée de la phase : non communiquée

Le Registre mondial du syndrome d'Angelman est une plateforme en ligne, portée par les organisations de patients, dont l'objectif est de collecter des données sur l'histoire naturelle de la maladie chez les enfants et les adultes atteints de SA. Il s'agit d'une étude observationnelle, sans intervention thérapeutique, visant à mieux comprendre l'évolution du SA au cours de la vie et la diversité de ses manifestations cliniques.

Les informations recueillies concernent notamment le développement, les symptômes neurologiques et comportementaux, les comorbidités, les prises en charge médicales et paramédicales, ainsi que la qualité de vie des personnes atteintes et de leurs familles. Ces données, rapportées directement par les familles et les soignants, constituent une ressource précieuse pour décrire le SA dans des contextes réels et variés, en dehors des essais cliniques interventionnels.

L'un des objectifs majeurs de ce registre est de faciliter le recrutement pour les essais cliniques portant sur de nouvelles thérapies ou interventions destinées aux personnes atteintes de SA. En parallèle, le registre vise à soutenir l'avancement de la recherche et l'amélioration des standards de soins, en fournissant des données robustes et représentatives à la communauté scientifique et médicale.

Le registre est accessible à l'échelle internationale et proposé dans plusieurs langues, dont l'anglais, l'espagnol, l'italien, le chinois traditionnel, le polonais, l'hindi et le portugais brésilien. Cette dimension globale permet d'inclure un large éventail de profils de patients et de favoriser une meilleure compréhension mondiale du SA.

D'autres essais cliniques s'intéressent à l'évolution naturelle du SA, notamment chez des patients ne recevant pas de traitement modifiant l'évolution de la maladie. Les informations relatives à ces essais sont disponibles sur le site [ClinicalTrials.gov](#) de la NLM.

IDMet : RaDiCo Cohort (RaDiCo-IDMet) (IDMet)

Statut : en recrutement

Organisateur : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France

Identifiant de l'essai clinique : [NCT05945576](#)

Date de fin estimée de la phase : octobre 2032

Le but de cette étude observationnelle est de décrire l'histoire naturelle des troubles de l'empreinte génomique (TEG) en fonction de leur profil métabolique chez tous les patients (adultes et enfants) atteints d'un TEG, quelle que soit la gravité de la maladie. Cette étude inclut une caractérisation moléculaire des participants et un consentement éclairé signé pour tous les sujets suivis dans l'un des centres partenaires.

Les principales questions auxquelles l'étude cherche à répondre sont :

- Peut-on identifier des profils métaboliques communs à toutes les maladies liées à l'empreinte génomique ?
- Quels troubles de l'empreinte ont un impact sur les profils métaboliques des TEG ?
- Quels sont les risques métaboliques associés aux TEG ?
- Peut-on utiliser les profils métaboliques pour la classification clinique et le pronostic des TEG ?
- Existe-t-il des approches thérapeutiques communes pour tous les TEG ?

WINGS : Intervention en ligne pour les parents de jeunes atteints de syndromes génétiques

Statut : en recrutement

Organisateur : Rush University Medical Center (Illinois, USA)

Identifiant de l'essai clinique : [NCT06139172](#)

Date de fin estimée de la phase : décembre 2026

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'une thérapie fonctionnelle comportementale adaptée, réalisée par télé santé (FBTslDD), spécifiquement centrée sur la promotion de stratégies de communication appropriées et de comportements adaptés chez les personnes atteintes de troubles intellectuels et de développement syndromiques.

Les participants seront invités à réaliser des évaluations virtuelles au moment de leur inclusion dans l'étude, puis mensuellement pendant une durée de 3 à 6 mois. En outre, ils assisteront à des séances d'intervention virtuelles hebdomadaires ou bihebdomadaires avec un thérapeute de l'étude.

EYEANGEL : Utilisation de l'eye tracking pour étudier les anomalies de la perception sociale chez des enfants atteints du syndrome d'Angelman

Statut : en cours

Organisateur : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Identifiant de l'essai clinique : [NCT06737718](#)

Date de fin estimée de la phase : février 2026

Cette étude a pour objectif d'explorer les anomalies de la perception sociale chez des enfants atteints du SA à l'aide de la technologie d'eye tracking, qui permet d'analyser précisément les mouvements oculaires et les stratégies de regard.

L'eye tracking est déjà largement utilisé pour étudier les anomalies de la perception sociale chez les enfants présentant des troubles du spectre de l'autisme, ainsi que dans d'autres maladies neurodéveloppementales rares. En revanche, son utilisation a été peu explorée jusqu'à présent dans le SA. Cette étude vise à déterminer si l'analyse des comportements visuels peut mettre en évidence des particularités de la perception sociale chez les enfants atteints de SA.

Si des profils spécifiques de regard et d'attention sociale sont identifiés grâce à l'eye tracking, ces mesures pourraient constituer des biomarqueurs objectifs et reproductibles. Elles pourraient alors être utilisées dans le cadre d'essais thérapeutiques, afin de mieux évaluer l'impact des traitements sur les fonctions sociales et le traitement de l'information sociale chez les enfants atteints de SA.

Échelles cliniques et évaluation des symptômes

Les échelles cliniques et l'évaluation des symptômes jouent un rôle crucial dans les essais cliniques, car elles permettent une mesure standardisée et objective de l'efficacité et de la tolérance des traitements testés. Ces outils facilitent la quantification de l'évolution des symptômes chez les participants, assurant une comparaison fiable entre les groupes traités et témoins. De plus, elles aident à détecter les éventuels effets secondaires, contribuant ainsi à l'évaluation globale du rapport bénéfices/risques. En rendant les résultats comparables et reproductibles, les échelles cliniques renforcent la validité scientifique des conclusions des études cliniques.

Validité de critère, évolution et stabilité de la cotation du Bayley-3 chez les enfants avec SA (ten Hooven-Radstaake M. et al., *Journal of Intellectual Disability Research*, 2025)

DOI : [10.1111/jir.70026](https://doi.org/10.1111/jir.70026)

Cette étude analyse la fiabilité du Bayley-3, un test très utilisé pour évaluer le développement des enfants et souvent employé dans les essais cliniques concernant le SA. Les chercheurs ont étudié les résultats de 142 enfants avec SA afin de déterminer si ce test mesure correctement leurs compétences et si les scores sont stables dans le temps.

Les résultats montrent que le Bayley-3 fonctionne globalement bien pour évaluer certaines compétences, mais présente des limites importantes. L'évaluation du langage expressif est particulièrement problématique, car les difficultés de parole propres au SA rendent les scores peu représentatifs des capacités réelles de communication. Par ailleurs, les scores varient fortement d'une évaluation à l'autre chez un même enfant, même sans perte réelle de compétences.

Ces variations ne s'expliquent pas uniquement par une régression du développement. Des facteurs comme la fatigue, l'attention, la motivation, l'anxiété ou l'engagement dans la tâche peuvent influencer fortement les performances. Les auteurs concluent que le Bayley-3 doit être interprété avec prudence chez les enfants avec SA, en particulier lorsqu'il est utilisé pour suivre l'évolution individuelle ou mesurer l'efficacité d'un traitement. Ils recommandent de compléter cet outil par d'autres formes d'évaluation, incluant l'observation et les informations apportées par les aidants.

Utilisation des échelles Bayley-4 et Vineland-3 dans le SA : obstacles, solutions et items problématiques (Halpin S. N. et al., *Orphanet Journal of Rare Diseases*, juin 2025)

DOI : [10.1186/s13023-025-03817-x](https://doi.org/10.1186/s13023-025-03817-x)

Les échelles Bayley-4 et Vineland-3 sont fréquemment utilisées comme critères principaux d'évaluation dans les essais cliniques du SA. Cette étude a exploré les difficultés rencontrées lors de leur utilisation auprès de personnes porteuses de SA, ainsi que les recommandations associées pour leur utilisation dans les essais cliniques et la recherche.

Les entretiens ont été analysés à l'aide d'une approche qualitative quasi-déductive. Pour la Bayley-4, les principaux obstacles identifiés incluent le manque d'intérêt ou la surexcitation de la personne évaluée, l'impact émotionnel sur les aidants, la charge mentale pour l'examineur et les facteurs environnementaux. Pour la Vineland-3, les difficultés concernent notamment le choix du point de départ, l'impact émotionnel sur les aidants, les distractions, les réponses

divergentes entre aidants et la charge mentale liée à l'entretien. Des solutions potentielles ont été proposées pour chaque obstacle. Enfin, des problèmes transversaux liés aux items eux-mêmes ont été identifiés pour les deux outils.

Les auteurs concluent que, bien que largement utilisées, ces échelles présentent des limites importantes dans le SA, susceptibles d'affecter la validité des résultats. Les solutions proposées offrent des pistes concrètes pour améliorer leur administration en pratique clinique, en recherche et dans les futurs essais thérapeutiques.

Définition de différences de scores cliniquement pertinentes pour le Bayley-4 et le Vineland-3 dans le SA à l'aide d'un panel Delphi (Powers S. *et al.*, *Value Health*, Décembre 2025)

DOI : [10.1016/j.jval.2025.11.021](https://doi.org/10.1016/j.jval.2025.11.021)

Pour obtenir une autorisation réglementaire dans le développement de médicaments, il est nécessaire de démontrer à la fois une significativité statistique et une pertinence clinique des effets d'un traitement. Bien que plusieurs essais cliniques soient en cours dans le SA, les seuils de différences de score cliniquement significatives au niveau individuel (meaningful score differences, MSD) ne sont pas encore établis pour les outils d'évaluation les plus couramment utilisés, à savoir les échelles de développement Bayley-4 et Vineland-3.

En accord avec les recommandations de la Food and Drug Administration (FDA)²⁶, pour qui un médicament ne doit pas seulement changer un score statistique, mais apporter un changement perceptible dans la vie quotidienne (par exemple : s'habiller seul ou mieux communiquer), les auteurs ont développé une approche qualitative innovante basée sur un panel Delphi (méthode structurée de consultation d'experts ou de personnes concernées, comme des aidants, utilisée pour faire émerger un consensus) afin d'intégrer le point de vue des aidants dans la définition d'un changement cliniquement pertinent. Cette approche a permis de générer des estimations préliminaires de MSD, fondées sur l'expérience des familles de personnes avec un SA.

Un panel de 19 aidants a participé à plusieurs cycles d'évaluation. Le MSD a été défini comme le plus petit changement de score ayant un impact perceptible sur le fonctionnement quotidien de la personne porteuse de SA ou sur la qualité de vie familiale. Pour chaque sous-échelle du Bayley-4 et du Vineland-3, les aidants ont évalué des scénarios décrivant différents niveaux de fonctionnement initial. Un processus itératif comprenant trois tours de notation et deux phases de discussion a permis d'atteindre un consensus.

Les résultats montrent un accord d'au moins 70% pour les seuils de MSD dans l'ensemble des sous-échelles étudiées. Les auteurs soulignent que les MSD ne correspondent pas à une valeur unique, mais varient en fonction du niveau de fonctionnement de départ de la personne avec un SA.

²⁶ Food and Drug Administration (FDA) : agence fédérale américaine chargée de réglementer et d'autoriser aux États-Unis les médicaments, dispositifs médicaux et produits de santé, afin d'en garantir la sécurité et l'efficacité.

Développement de l'évaluation vidéo du syndrome d'Angelman : quantifier un changement cliniquement significatif (Sheehy K. A. et al., *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, septembre 2025)

DOI : [10.1186/s11689-025-09655-z](https://doi.org/10.1186/s11689-025-09655-z)

Cet article présente la mise au point de l'ASVA (Angelman Syndrome Video Assessment), un nouvel outil destiné à mieux mesurer les progrès ou les changements fonctionnels chez les personnes porteuses d'un SA. Contrairement aux tests réalisés en consultation, l'ASVA repose sur des vidéos filmées à domicile, dans un environnement familier, ce qui limite l'impact du stress, de la fatigue ou des déplacements sur les performances observées.

À partir de tâches standardisées filmées à domicile et de grilles de notation associées, les cliniciens évaluent quatre domaines fonctionnels jugés essentiels : la communication, les activités de la vie quotidienne (AVQ, incluant la motricité fine), la motricité globale et la capacité à suivre des consignes (external direction). L'objectif de ce projet était de développer et d'affiner ces grilles de notation à l'aide d'un processus rigoureux mené en partenariat avec des aidants, des cliniciens et des chercheurs de la communauté SA. Les chercheurs, en collaboration étroite avec des parents, des cliniciens et des professionnels de la rééducation, ont défini très précisément ce qui constitue un changement réellement important dans la vie quotidienne. Les domaines évalués couvrent des aspects centraux pour les familles : la communication, l'autonomie dans les gestes du quotidien, la motricité et la capacité à comprendre et suivre des consignes.

Grâce à un processus de consensus structuré (méthode Delphi), chaque critère de notation a été discuté et validé afin de s'assurer qu'il soit clair, pertinent et sensible aux petits progrès, souvent lents mais significatifs dans le SA. L'ASVA permet ainsi de repérer des évolutions qui pourraient passer inaperçues avec des outils classiques.

[Biomarqueurs](#)

Dynamique atypique des oscillations alpha à l'EEG chez les enfants avec un SA (Dickinson A.H. et al., *NeuroImage: Clinical*, août 2025)

DOI : [10.1016/j.nicl.2025.103865](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2025.103865)

Cette étude s'est intéressée à un signal spécifique de l'activité cérébrale mesurée par EEG : La fréquence alpha de pointe. Chez les enfants au développement typique, ce signal apparaît progressivement au cours de l'enfance et devient de plus en plus rapide avec l'âge, ce qui reflète la maturation normale du cerveau.

En analysant 159 enregistrements EEG provenant de 95 enfants porteurs de SA, les chercheurs montrent que ce signal est souvent absent ou anormalement lent. Moins d'un enfant avec un SA sur deux présente une fréquence alpha clairement identifiable, et lorsqu'elle est présente, elle ne progresse pas avec l'âge comme attendu. Cela suggère que le développement des circuits cérébraux suit une trajectoire différente chez les enfants porteurs de SA.

L'intérêt principal de cette découverte est qu'elle repose sur une mesure objective et non invasive, réalisable avec un EEG standard. La fréquence alpha de pointe apparaît ainsi comme un biomarqueur quantitatif et sensible du développement cérébral atypique, susceptible d'améliorer les critères d'évaluation dans les essais cliniques. Des études complémentaires seront nécessaires pour comprendre comment l'évolution de cette onde alpha de pointe est liée aux profils cliniques et au développement à long terme.

Nouvelle méthode de détection de la protéine UBE3A dans le liquide céphalorachidien chez des personnes atteintes de SA (Mabrouk O. S. et al., *Molecular Genetics and Metabolism*, mai 2025)

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109132>

Il existe actuellement peu de méthodes fiables permettant de mesurer l'UBE3A dans le liquide céphalorachidien (LCR), ce qui freine le développement de nouvelles thérapies. Afin de combler ce manque, les auteurs ont développé et validé analytiquement une nouvelle méthode de quantification de l'UBE3A dans le LCR. Cette méthode repose sur une étape d'immunoprécipitation de la protéine, suivie d'une digestion enzymatique et de la détection d'un peptide spécifique de l'UBE3A par spectrométrie de masse à haute résolution.

Les données montrent que l'UBE3A peut être détectée de manière fiable à des concentrations faibles. Ce test a permis de détecter l'UBE3A dans des échantillons de LCR provenant à la fois d'adultes sains et de personnes porteuses de SA. Comme attendu, les concentrations d'UBE3A dans le LCR des adultes sains (n=14) étaient significativement plus élevées que celles mesurées dans deux cohortes de personnes atteintes de SA (n=10).

Ce travail est important car il fournit un biomarqueur objectif, mesurable dans le LCR, directement lié au mécanisme biologique du SA. Cette méthode pourrait être utilisée dans les essais cliniques pour vérifier si un traitement permet réellement d'augmenter les niveaux d'UBE3A dans le système nerveux, et ainsi mieux évaluer l'effet des thérapies en développement.

Un test à haute sensibilité de l'activité ubiquitine-ligase d'UBE3A (Han L. et al., *Methods*, février 2025)

DOI : [10.1016/j.ymeth.2025.02.002](https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2025.02.002)

Cet article présente un outil permettant de mesurer de façon précise l'activité de la protéine UBE3A, dont l'absence ou le dysfonctionnement est à l'origine du SA. Les chercheurs ont développé un test plus simple et plus rapide que les méthodes utilisées jusqu'à présent. Il permet de détecter l'activité d'UBE3A en mesurant un signal fluorescent généré lorsque l'enzyme fonctionne correctement. Contrairement aux techniques classiques, ce test ne nécessite pas d'étapes longues ni de matériel complexe, et peut donner un résultat en environ une heure.

Un point important est que ce test est suffisamment sensible pour détecter des quantités très faibles d'UBE3A, comparables à celles que l'on peut trouver dans des échantillons biologiques

comme le liquide entourant le cerveau et la moelle épinière. Il permet aussi de vérifier si une forme d'UBE3A est fonctionnelle ou non, ce qui est essentiel pour évaluer l'efficacité de nouvelles approches thérapeutiques en développement.

6) DESCRIPTION ET PRISE EN CHARGE DES SYMPTÔMES

Les manifestations complexes du SA nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et adaptée. La gestion des symptômes connaît des avancées significatives grâce à des innovations ciblées. Les progrès concernent notamment le traitement des épilepsies résistantes, les troubles du sommeil et les difficultés de communication. L'utilisation de dispositifs technologiques et d'approches pharmacologiques adaptées contribue ainsi à améliorer la qualité de vie des patients. Les articles présentés ci-dessous explorent les principaux symptômes du SA et les approches les plus récentes pour leur prise en charge, offrant ainsi une perspective éclairée sur les possibilités actuelles et futures.

Syndrome d'Angelman : prise en charge multidisciplinaire (Bridges W. A. et al., *Journal of Pediatric Health Care*, décembre 2025)

DOI : [10.1016/j.pedhc.2025.06.005](https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2025.06.005)

Cet article propose une vue d'ensemble très concrète de la prise en charge du SA, à partir du parcours réel d'un jeune enfant. Il montre que les premiers signes (retards moteurs, hypotonie, difficultés alimentaires, ralentissement du périmètre crânien) peuvent apparaître dès la première année de vie, mais que le diagnostic nécessite souvent plusieurs consultations spécialisées et des examens génétiques.

Les auteurs insistent sur le fait que, même s'il n'existe pas encore de traitement curatif, une prise en charge coordonnée permet d'améliorer la qualité de vie et le développement des enfants porteurs du SA. Cette prise en charge repose sur une collaboration étroite entre de nombreux professionnels : pédiatre, neurologue, généticien, gastro-entérologue, ophtalmologiste, orthopédiste, spécialistes du sommeil, ainsi que les équipes de kinésithérapie, d'orthophonie et d'ergothérapie. L'article détaille également la gestion des symptômes fréquents (épilepsie, troubles du sommeil, difficultés alimentaires, constipation, troubles moteurs, communication non verbale), en soulignant l'importance d'un suivi au long cours et d'adaptations régulières selon l'âge et l'évolution de l'enfant. Le rôle central du médecin traitant est mis en avant comme coordinateur des soins et soutien pour les familles.

Enfin, les auteurs rappellent que les aidants sont fortement sollicités sur le plan émotionnel et physique, et que l'accès à des ressources fiables, à des associations et à des temps de répit est essentiel. L'article se conclut sur un message d'espoir, évoquant les essais cliniques en cours et les perspectives de thérapies innovantes.

Autisme et hyperactivité

Évolution des traits autistiques avec l'âge chez les enfants atteints de SA (Hagenaar D. A. et al., *Autism Research*, avril 2025)

DOI : [10.1002/aur.70017](https://doi.org/10.1002/aur.70017)

Cette étude s'est intéressée à la présence de traits autistiques chez des enfants porteurs de SA et à leur évolution au cours de l'enfance et de l'adolescence. Les chercheurs ont analysé les données de plus de 100 enfants suivis dans un centre expert, certains ayant été évalués à plusieurs reprises sur plusieurs années.

Les résultats montrent que les traits autistiques et les particularités sensorielles sont très fréquents chez les enfants porteurs de SA. Ces traits concernent notamment les interactions sociales, les comportements répétitifs et la manière dont les enfants réagissent aux stimulations sensorielles (bruits, toucher, mouvements, recherche de sensations). Les enfants porteurs d'une délétion du chromosome 15 présentent en moyenne davantage de traits autistiques que ceux ayant d'autres formes génétiques du SA.

Un point important de l'étude est que ces traits restent globalement stables avec l'âge. Autrement dit, pour la majorité des enfants, les caractéristiques autistiques ne s'aggravent pas au fil du temps. Les chercheurs observent toutefois certaines évolutions positives : chez les enfants porteurs d'une mutation d'*UBE3A*, les scores d'évaluation des traits autistiques diminuent avec l'âge, et, dans l'ensemble du groupe, les difficultés liées aux interactions sociales tendent à s'améliorer légèrement. En revanche, les comportements répétitifs et les particularités sensorielles restent généralement présents tout au long du développement.

L'étude met également en évidence un décalage entre les outils d'évaluation. Les scores obtenus à l'ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) suggèrent très souvent un trouble du spectre de l'autisme, alors que les diagnostics cliniques posés par les équipes spécialisées sont plus nuancés. Cela signifie que certains outils standardisés peuvent surestimer l'autisme chez les enfants porteurs du SA, en raison de leur retard global de développement. Les auteurs insistent donc sur l'importance de ne pas se baser sur un seul test, mais de croiser plusieurs sources d'information et l'expertise clinique.

Ces résultats soulignent l'intérêt d'évaluer régulièrement les traits autistiques et les particularités sensorielles afin d'adapter l'environnement, les stratégies éducatives et les accompagnements au profil spécifique de chaque enfant atteint de SA, tout en évitant des diagnostics trop simplistes ou inadaptes.

Sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquemment observés chez les patients porteurs du SA et concernent jusqu'à 80% des individus, en particulier entre 2 et 9 ans, mais pouvant persister à l'âge adulte. Ces troubles incluent un temps de sommeil réduit, des difficultés d'endormissement, des réveils fréquents, une diminution des phases de sommeil profond et paradoxal, ainsi que des comportements nocturnes atypiques tels que des rires, des cris ou des mouvements. Ces anomalies, souvent liées à une altération des rythmes circadiens et à de faibles niveaux de mélatonine, impactent gravement la qualité de vie des patients et de leurs familles, augmentant le stress parental. Ces troubles du sommeil aggravent les difficultés comportementales, émotionnelles et cognitives. Les patients, bien qu'ils dorment parfois moins de 6 heures par nuit, ne présentent pas toujours de somnolence diurne, mais les troubles sont souvent associés à des comportements défis. Plusieurs études, présentées ci-dessous, ont été publiées sur le sujet.

Association entre les comportements problématiques et les troubles du sommeil chez des adultes inscrits au Registre mondial du syndrome d'Angelman (Coleman H. et al., *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2025)

DOI : [10.1007/s10803-024-06367-6](https://doi.org/10.1007/s10803-024-06367-6)

Cette étude s'intéresse aux comportements défis observés chez les adultes avec SA, tels que l'auto-agressivité, l'agressivité, les difficultés à réguler le comportement, les comportements répétitifs ou encore les épisodes de rire inapproprié. À partir des données du registre mondial du SA, les chercheurs ont analysé la situation de 37 adultes âgés de 18 à 46 ans.

Les résultats montrent que ces comportements sont fréquents à l'âge adulte : un peu plus d'une personne sur deux en présente. L'étude met surtout en évidence deux facteurs fortement associés à ces comportements. Le premier concerne le sommeil, en particulier des troubles de l'éveil nocturne (réveils perturbés, sommeil non réparateur). Le second est l'absence de suivi en kinésithérapie. Ensemble, ces éléments expliquent une grande partie des difficultés comportementales observées dans ce groupe.

Les auteurs concluent qu'une prise en charge ciblant le sommeil et l'accès à la kinésithérapie pourrait aider à réduire certains comportements problématiques à l'âge adulte dans le SA, et appellent à des recherches centrées sur des interventions concrètes dans ces domaines.

Génération d'organoïdes de glande pinéale humaine produisant de la mélatonine pour la modélisation des maladies (Kiral F.R. et al., *Cell Stem Cell*, décembre 2025)

DOI : [10.1016/j.stem.2025.12.004](https://doi.org/10.1016/j.stem.2025.12.004)

Cette étude présente le développement d'un modèle cellulaire humain permettant d'étudier la glande pinéale, un organe central dans la régulation du rythme veille-sommeil grâce à la production de mélatonine. Les auteurs ont créé des organoïdes de glande pinéale à partir de cellules souches humaines, reproduisant à la fois le développement et le fonctionnement de cet organe difficilement accessible chez l'humain (Cf. *partie « Modèles du SA »*).

Les organoïdes cérébraux, créés à partir de cellules souches, reproduisent en laboratoire des structures cérébrales humaines miniatures. Contrairement aux modèles animaux, ces organoïdes permettent une exploration plus précise du développement du cerveau humain et des anomalies associées à ces troubles. Ici, les analyses montrent que ces organoïdes contiennent différents types de cellules pinéales, dont des pinéaloctes matures capables de produire de la mélatonine. Leur fonctionnement est proche de celui observé dans la glande pinéale humaine, notamment par leur capacité à répondre à des signaux nerveux impliqués dans la régulation circadienne. Ce modèle permet ainsi d'étudier finement les mécanismes biologiques contrôlant les rythmes biologiques.

Les auteurs ont utilisé ce système pour modéliser le SA en générant des organoïdes à partir de cellules de patients. Dans ce contexte, ils observent une différenciation anormale des cellules pinéales et une production très réduite de mélatonine. Ces résultats suggèrent que des anomalies du développement de la glande pinéale et de la production de mélatonine pourraient contribuer aux troubles du sommeil fréquemment observés chez les personnes atteintes de SA.

Enfin, la transplantation de ces organoïdes chez des souris dépourvues de glande pinéale permet de restaurer des niveaux circulants de mélatonine, montrant que ces structures sont fonctionnelles *in vivo*. Cette étude propose ainsi un nouvel outil puissant pour mieux comprendre les troubles du rythme circadien dans le SA et ouvre des perspectives pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les troubles du sommeil.

Ralentissement de la respiration nocturne pendant le sommeil chez les enfants atteints de SA par rapport à des enfants du même âge (Gschwind L. et al., *Orphanet Journal of Rare Diseases*, avril 2025)

DOI : <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03553-2>

Cette étude a suivi 40 enfants porteurs du SA âgés de 1 à 12 ans, et 20 enfants au développement typique, pendant environ un an à domicile, grâce à un dispositif non invasif placé sous le matelas « sleep mat », capable de mesurer la respiration pendant le sommeil. Des enregistrements de polysomnographie à domicile ont également été réalisés chez une partie des participants pour valider les mesures.

Les résultats montrent que les enfants porteurs du SA présentent une respiration significativement plus lente pendant le sommeil que les enfants témoins. Cette diminution est confirmée par les enregistrements standards du sommeil et s'accompagne de niveaux d'oxygène sanguin plus bas. Cette respiration ralentie est particulièrement fréquente chez les enfants avec une délétion génétique, et plus rare chez ceux ayant d'autres mécanismes génétiques du SA.

Les enfants porteurs du SA présentant la respiration nocturne la plus lente ont également, en moyenne, des scores de développement plus faibles, notamment en communication réceptive et expressive. L'étude souligne aussi que certains traitements, en particulier les benzodiazépines, peuvent accentuer le ralentissement respiratoire pendant le sommeil.

Les auteurs concluent que cette respiration anormalement lente pendant le sommeil constitue un phénotype clinique important de la SA, susceptible d'avoir des implications sur la santé, le développement cognitif et la prise en charge médicale. L'utilisation du « sleep mat » apparaît comme un outil prometteur pour un suivi à long terme, peu contraignant pour les familles.

Évolution et complications après une amygdalectomie chez des enfants atteints de SA (Chopra M. et al., *Journal of Otolaryngology, Head & Neck Surgery*, juin 2025)

DOI : [10.1177/19160216251364759](https://doi.org/10.1177/19160216251364759)

Les enfants porteurs du SA présentent fréquemment des troubles du sommeil et sont régulièrement amenés à bénéficier d'une amygdalectomie. Toutefois, leur récupération après l'intervention peut être compliquée par des difficultés d'évaluation de la douleur, des problèmes respiratoires ou des troubles de l'alimentation. Le rire inapproprié, fréquent dans le SA, peut masquer la douleur et l'anxiété autour de l'intervention.

Les auteurs ont analysé rétrospectivement les suites opératoires de 12 enfants porteurs du SA ayant subi une amygdalectomie. La durée médiane d'hospitalisation était de 4 jours. La majorité des enfants ont présenté des complications postopératoires, principalement une accumulation de sécrétions et des baisses de l'oxygénation. Un quart des enfants ont présenté des complications sévères, incluant un surdosage aux opioïdes, une détresse respiratoire ou une pneumonie d'inhalation. Deux enfants ont nécessité une nouvelle hospitalisation.

Les auteurs concluent que les suites opératoires peuvent être prolongées et complexes chez les enfants porteurs du SA. L'implication des aidants dans l'évaluation de la douleur est essentielle pour adapter la prise en charge postopératoire. Des recommandations spécifiques sont proposées afin d'améliorer la sécurité et la récupération après amygdalectomie, telles qu'une surveillance respiratoire renforcée, une gestion anticipée de la douleur et une adaptation de l'alimentation après l'intervention.

Augmentation du volume de liquide cébrospinal extra-axial chez les enfants avec un SA : liens avec les troubles du sommeil et les crises d'épilepsie (Chen Z. et al., *Annals of the Child Neurology Society*, Mars 2025)

DOI : [10.1002/cns3.70024](https://doi.org/10.1002/cns3.70024)

Cette étude s'intéresse au liquide cébrospinal ou liquide céphalorachidien (LCR), entourant le cerveau et jouant un rôle essentiel dans sa protection, son fonctionnement et l'élimination des déchets. Les chercheurs ont étudié si la quantité de ce liquide est différente chez les enfants avec un SA.

Les résultats montrent que, même si le cerveau des enfants avec un SA est en moyenne plus petit que celui des enfants au développement typique, la quantité de liquide autour du cerveau est similaire. Cela signifie qu'en proportion, les enfants avec un SA ont davantage de liquide cébrospinal autour du cerveau que prévu. Les chercheurs ont également observé que cet excès relatif de liquide est associé à deux difficultés fréquentes chez les enfants porteurs d'un SA : des problèmes pour s'endormir, et une épilepsie plus sévère (plus de types de crises ou davantage de traitements nécessaires).

Ces résultats suggèrent que la circulation du liquide cébrospinal pourrait être perturbée dans le SA. Cela pourrait influencer le sommeil, l'épilepsie et, plus largement, le fonctionnement du cerveau. Cette observation est importante car plusieurs essais cliniques en cours utilisent des traitements administrés directement dans ce liquide : une circulation modifiée pourrait donc influencer leur efficacité.

[Épilepsie](#)

Épisodes gélastiques dans le SA : quand le rire n'est plus drôle (Varughese N., Horn F., Carson R.P., *Epilepsy & Behavior Reports*, Février 2025)

DOI : [10.1016/j.ebr.2025.100751](https://doi.org/10.1016/j.ebr.2025.100751)

Cette étude attire l'attention sur des pertes de tonus ou de conscience déclenchées par des épisodes de rire intense, appelées syncopes gélastiques. Les auteurs décrivent trois personnes atteintes de SA, un enfant et deux adultes, chez qui des épisodes de rire vigoureux sont suivis d'une perte de tonus, parfois associée à une brève perte de conscience. Ces événements peuvent être impressionnants et inquiétants pour les familles, car ils peuvent ressembler à des crises d'épilepsie.

En analysant finement les caractéristiques de ces épisodes, les auteurs montrent qu'ils ne correspondent pas à des crises épileptiques classiques ni à de la cataplexie²⁷, mais plutôt à des syncopes déclenchées par le rire. Le mécanisme proposé repose sur une activation excessive du nerf vague, entraînant une baisse brutale de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, comparable à ce qui peut se produire lors de certains malaises vagues. Chez les personnes avec un SA, une hypertonie vagale semble plus fréquente, ce qui pourrait augmenter le risque de ce type d'événements. L'article souligne l'importance de bien distinguer ces syncopes gélastiques des autres causes possibles de chutes ou de pertes de tonus, car la prise en charge diffère selon le mécanisme en cause. Les auteurs insistent notamment sur la nécessité d'évaluer le risque cardiaque, en particulier chez les personnes recevant plusieurs traitements pouvant influencer le rythme cardiaque. Ils proposent également des pistes pratiques pour aider les cliniciens et les familles à mieux reconnaître ces épisodes, à les documenter (par exemple par vidéo) et à orienter les examens complémentaires.

Ce travail met en évidence un lien entre le rire, le système nerveux autonome et le risque de malaise. Il apporte des éléments concrets pour améliorer la reconnaissance et la prise en charge de ces épisodes, dans un objectif de sécurité et de qualité de vie pour les personnes concernées et leurs proches.

Efficacité clinique et sécurité du régime cétogène chez des patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante avec confirmation génétique (Ji-Hoon et al., *Nutrients*, Mars 2025)

DOI : [10.3390/nu17060979](https://doi.org/10.3390/nu17060979)

Cet article propose une synthèse approfondie de l'utilisation du régime cétogène et de ses variantes dans la prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes d'origine génétique. Les auteurs montrent que l'efficacité du régime cétogène repose sur des mécanismes métaboliques et neurobiologiques multiples, incluant l'amélioration de la bioénergétique

²⁷ Cataplexie : Trouble neurologique caractérisé par une perte brutale et transitoire du tonus musculaire, déclenché par une émotion et sans perte de conscience.

mitochondriale²⁸, la réduction de l'excitabilité neuronale, la modulation des systèmes GABAergique et glutamatergique, ainsi que des effets antiinflammatoires et épigénétiques.

L'analyse met en évidence une forte dépendance de la réponse thérapeutique au contexte génétique. Certaines pathologies métaboliques comme le déficit en GLUT1 ou le déficit du complexe pyruvate déshydrogénase constituent des indications majeures du régime cétogène, tandis que d'autres situations génétiques exposent à des risques métaboliques sévères rendant cette approche contre-indiquée. Concernant le syndrome d'Angelman, le régime cétogène et le traitement à index glycémique bas apparaissent comme des options pertinentes pour le contrôle des crises, notamment dans les formes sévères et résistantes aux médicaments, avec un profil de tolérance globalement favorable.

Les auteurs soulignent également les limites actuelles de cette approche, notamment la variabilité interindividuelle des réponses, les contraintes d'adhésion au long cours et les effets secondaires potentiels. Ils insistent sur l'intérêt croissant des stratégies de médecine de précision, intégrant données génétiques, métabolomiques et du microbiote, afin d'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse et de sécurité. Dans cette perspective, le régime cétogène est envisagé non plus comme une approche uniforme, mais comme une intervention personnalisable, susceptible d'être optimisée en fonction du profil biologique de chaque patient.

[Alimentation, troubles gastro-intestinaux et digestifs, déglutition](#)

Le rôle épigénétique de la nutrition chez les enfants et les adolescents : revue systématique de la littérature (Gkiouleka M. et al., Revue parue dans *Children*, Janvier 2025)

DOI : [10.3390/children12020143](https://doi.org/10.3390/children12020143)

Cette revue systématique analyse 17 études portant sur les liens entre nutrition et régulation épigénétique chez l'enfant et l'adolescent. Les travaux inclus montrent que l'alimentation, qu'elle soit considérée de manière isolée ou dans le cadre d'interventions combinant régime alimentaire et activité physique, est associée à des modifications épigénétiques mesurables, principalement au niveau de la méthylation de l'ADN. Ces modifications concernent des contextes cliniques variés, allant des maladies métaboliques et inflammatoires à des pathologies neurodéveloppementales, dont le SA.

Chez les enfants porteurs du SA, les essais de supplémentation en donneurs de groupements méthyle comme la bétaine ou l'acide folique se sont révélés globalement sûrs mais sans effet clinique significatif ni modification robuste des profils de méthylation. Plus largement, certaines études suggèrent que des signatures épigénétiques pourraient permettre de prédire la réponse individuelle à des interventions nutritionnelles, notamment dans l'obésité et l'insulinorésistance.

Les auteurs concluent que la nutrition joue un rôle clé dans la modulation épigénétique durant l'enfance et l'adolescence, et que ces mécanismes pourraient à terme servir de base au

²⁸ Bioénergétique mitochondriale : Ensemble des processus par lesquels les mitochondries produisent de l'énergie cellulaire (ATP) à partir des nutriments, essentielle au fonctionnement des cellules.

développement de stratégies de nutrition personnalisée, même si des études de plus grande ampleur et de plus longue durée sont nécessaires pour confirmer ces approches.

Efficacité et tolérance d'un régime cétogène à faible index glycémique dans le SA : résultats de l'étude DIANE (Iglesias Escalera G. et al., *Orphanet Journal of Rare Diseases*, septembre 2025)

DOI : [10.1186/s13023-025-04037-z](https://doi.org/10.1186/s13023-025-04037-z)

Cette étude clinique s'est intéressée à l'effet d'un régime cétogène²⁹ à faible index glycémique chez des enfants porteurs du SA sur l'épilepsie, le développement, la motricité, le sommeil et le quotidien familial. Contrairement aux régimes cétogènes classiques, la LGID (Low Glycemic Index ketogenic Diet) est moins restrictive et plus facile à suivre sur le long terme.

Les chercheurs ont suivi des enfants pendant six mois, en comparant ceux qui suivaient le régime LGID à ceux conservant leur alimentation habituelle. Les résultats montrent que le régime est bien toléré, sans effets indésirables notables, et qu'aucune complication médicale n'a été observée pendant l'étude.

Sur le plan du développement, les enfants suivant le LGID montrent une tendance à une meilleure évolution dans les domaines cognitifs, du langage et de la motricité par rapport au groupe contrôle. Toutefois, ces différences restent modestes et non statistiquement significatives, ce qui signifie qu'il n'est pas possible d'affirmer avec certitude que le régime est responsable des améliorations observées. Les auteurs soulignent que la courte durée de suivi et le faible nombre d'enfants inclus limitent la portée des conclusions.

Concernant l'épilepsie et l'EEG, une amélioration qualitative de l'activité cérébrale a été observée plus fréquemment chez les enfants suivant le LGID. Certains parents ont également rapporté une impression d'enfant « plus éveillé » ou « plus attentif », même si ces ressentis ne se traduisent pas clairement dans les scores standardisés. Le sommeil des enfants et celui des parents n'a pas été significativement modifié par le régime, bien que de légères tendances positives aient été observées.

Les auteurs concluent que, dans l'état actuel des connaissances, le régime LGID ne peut pas être recommandé comme un traitement généralisé visant à améliorer le développement cognitif dans le SA. En revanche, son excellente tolérance et les signaux encourageants observés justifient la poursuite de recherches, avec des études plus longues et incluant davantage d'enfants, afin de mieux comprendre dans quels contextes ce type de régime pourrait être bénéfique.

²⁹ Régime cétogène : Régime alimentaire riche en protéines, à très basse teneur en glucides compensé par un apport de lipides.

Association entre les troubles de l'alimentation et les symptômes gastro-intestinaux, le langage et l'histoire développementale chez les adultes avec SA (Cassidy C. *et al.*, *American Journal of Medical Genetics*, Mai 2025)

DOI : [10.1002/ajmg.a.64137](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.64137)

Cette étude s'intéresse aux troubles de l'alimentation chez les adultes porteurs du SA. À partir des données du Global Angelman Syndrome Registry, les chercheurs ont analysé les informations concernant 57 adultes avec un SA afin d'identifier la fréquence et la nature des problèmes alimentaires, ainsi que leurs liens avec d'autres symptômes.

Les résultats montrent que les troubles de l'alimentation sont très fréquents à l'âge adulte, puisqu'ils concernent plus de 8 adultes sur 10. Le problème le plus courant est la recherche excessive de nourriture, mais d'autres difficultés sont également rapportées, comme l'obésité, les difficultés à prendre du poids ou le recours passé ou présent à l'alimentation par sonde. Ces résultats confirment que les problématiques alimentaires ne se limitent pas à l'enfance et peuvent persister ou évoluer à l'âge adulte.

L'étude met également en évidence des liens entre les troubles de l'alimentation et certains symptômes gastro-intestinaux, notamment le reflux et les vomissements lors des repas. Des associations sont aussi observées avec certains modes de communication, en particulier chez les personnes ayant des capacités de communication plus limitées. En revanche, l'histoire développementale précoce et les comportements défis ne semblent pas directement liés aux troubles alimentaires à l'âge adulte.

Ces résultats soulignent l'importance d'un suivi attentif des troubles alimentaires chez les adultes porteurs du SA, en particulier chez ceux qui présentent des troubles gastro-intestinaux ou des difficultés de communication. Ils encouragent les professionnels de santé à intégrer systématiquement ces dimensions dans l'évaluation clinique, afin d'améliorer la prise en charge globale et le bien-être des personnes concernées.

Évaluation des troubles de la déglutition dans une cohorte chinoise de personnes atteintes de SA : étude observationnelle (Chen Y. *et al.*, *CNS Neuroscience & Therapeutics*, août 2025)

DOI : [10.1111/cns.70587](https://doi.org/10.1111/cns.70587)

Cette étude de grande ampleur s'est intéressée aux difficultés de déglutition chez des personnes atteintes de SA, un problème souvent évoqué par les familles mais encore peu étudié de manière systématique. Les chercheurs ont analysé les données de près de 500 enfants et jeunes chinois porteurs du SA.

Les résultats montrent que plus d'une personne sur deux atteinte de SA présente des troubles de la déglutition. Ces difficultés concernent notamment l'effort nécessaire pour manger des aliments solides, les haut-le-cœur, les fausses routes ou encore le refus de s'alimenter. Les enfants atteints de dysphagie ont en moyenne un poids plus faible, ce qui souligne l'impact possible de ces troubles sur la croissance et l'état nutritionnel.

L'étude met également en évidence plusieurs facteurs associés à un risque plus élevé de troubles de la déglutition. Les personnes atteintes de SA présentant des troubles du sommeil

ou des problèmes digestifs (constipation, reflux, douleurs abdominales) sont plus souvent concernées. À l'inverse, certaines formes génétiques du SA, comme la disomie uniparentale paternelle, semblent associées à un risque moindre de dysphagie par rapport aux délétions chromosomiques.

Les auteurs insistent sur l'importance d'un dépistage systématique des troubles de la déglutition chez les personnes atteintes de SA, quel que soit l'âge. Identifier ces difficultés permettrait d'adapter plus précocement l'alimentation, de prévenir les fausses routes, les infections respiratoires et les problèmes de croissance, et d'améliorer le confort et la sécurité au quotidien. Cette étude souligne ainsi l'intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire associant médecins, orthophonistes, diététiciens et familles pour accompagner au mieux les personnes atteintes de SA.

Mise en évidence de deux causes rares de dysphagie pédiatrique (AlSuwaidi N, Farzat B, Hannoun I, *Cureus*, Mai 2025)

DOI : [10.7759/cureus.83451](https://doi.org/10.7759/cureus.83451)

Cet article présente deux situations cliniques illustrant que des vomissements répétés et des difficultés alimentaires chez l'enfant ne sont pas toujours liés à une infection passagère ou à un trouble digestif banal. L'un des cas concerne un garçon de 10 ans atteint de SA, suivi pour des vomissements persistants et des difficultés à s'alimenter.

Dans ce cas, les symptômes étaient initialement peu spécifiques et pouvaient facilement être attribués à des troubles digestifs fonctionnels. Après plusieurs examens, les médecins ont finalement identifié une malformation rare des gros vaisseaux du cœur, appelée double arche aortique. Cette anomalie entraîne une compression de l'œsophage, rendant le passage des aliments difficile et provoquant vomissements et troubles de la déglutition. Le diagnostic a nécessité des examens d'imagerie spécifiques, qui ne sont pas réalisés d'emblée lorsque les symptômes semblent bénins.

Ce cas met en lumière une difficulté fréquente pour les enfants porteurs du SA : leurs troubles de l'alimentation, de la déglutition ou les vomissements peuvent être attribués à leur pathologie neurologique, retardant parfois l'identification d'une cause organique précise. Les auteurs soulignent l'importance, en cas de symptômes persistants ou inhabituels, de ne pas se limiter à une explication unique et d'élargir les investigations, notamment par des examens d'imagerie adaptés.

Pour les familles, ce travail rappelle qu'il est légitime de réinterroger le diagnostic lorsque les vomissements, les fausses routes, le refus alimentaire ou la perte de poids persistent. Une évaluation approfondie peut permettre d'identifier une cause traitable et d'améliorer significativement le confort, la sécurité alimentaire et la qualité de vie des enfants porteurs du SA.

Motricité

Analyse tridimensionnelle de la marche chez des enfants d'âge scolaire atteints de SA (Narahara S. et al., *American Journal of Medical Genetics*, mai 2025)

DOI : [10.1002/ajmq.a.63983](https://doi.org/10.1002/ajmq.a.63983)

Cette étude s'est intéressée à la manière dont marchent les enfants porteurs du SA à l'âge scolaire, en utilisant une technologie avancée permettant d'analyser très finement les mouvements du corps pendant la marche. Les chercheurs ont comparé la marche de huit enfants porteurs du SA à celle d'enfants du même âge ne présentant pas de trouble du développement.

Les résultats montrent que les enfants porteurs du SA ne marchent pas forcément plus lentement que les autres enfants, ni avec des pas plus courts. En revanche, leur marche est beaucoup plus instable. Ils marchent avec les pieds plus écartés, présentent une grande variabilité d'un pas à l'autre et ont plus de difficultés à maintenir un équilibre régulier. Ces éléments traduisent une marche moins sûre et potentiellement associée à un risque accru de chutes.

L'analyse détaillée des mouvements montre des particularités bien identifiées : le bassin est davantage penché vers l'avant, les hanches s'étendent moins bien, les genoux restent trop fléchis au moment où le pied touche le sol, et la poussée exercée par les chevilles est plus faible. Ces caractéristiques donnent à la marche des enfants porteurs du SA un aspect parfois décrit comme sautillant, fréquemment observé par les familles et les professionnels.

Les auteurs soulignent que ces difficultés ne sont pas uniquement liées à un manque de force, mais aussi à des problèmes d'équilibre et de coordination. Ils insistent sur l'intérêt de repérer précocement ces particularités afin d'adapter la prise en charge : suivi en kinésithérapie, travail de l'équilibre, prise en compte des pieds plats (fréquents dans l'étude) et prévention des chutes. Cette étude montre également que l'analyse tridimensionnelle de la marche pourrait devenir un outil utile pour suivre l'évolution motrice des enfants atteints de SA et évaluer l'impact de futures approches thérapeutiques.

La dystonie myoclonique : une manifestation fréquente parmi les mouvements anormaux dans le SA (Carson R. P. et al., *Movement Disorders Clinical Practice*, mai 2025)

DOI : [10.1002/mdc3.70106](https://doi.org/10.1002/mdc3.70106)

Cette étude s'est penchée sur les mouvements anormaux non épileptiques observés chez des personnes atteintes de SA, un sujet souvent source de confusion pour les familles comme pour les professionnels. Beaucoup de personnes atteintes de SA présentent plusieurs types de mouvements en même temps (secousses, postures anormales, tremblements), ce qui rend leur identification difficile et peut retarder une prise en charge adaptée.

Les chercheurs ont combiné les observations des aidants avec l'analyse de vidéos par des spécialistes des troubles du mouvement. Cette approche montre que la dystonie³⁰ est en

³⁰ Dystonie : Contractions musculaires involontaires soutenues provoquant des postures anormales ou des mouvements répétitifs

réalité très fréquente, notamment chez les adolescents et les adultes porteurs du SA. Elle est souvent associée à des myoclonies³¹, donnant lieu à ce que l'on appelle une dystonie myoclonique. Ces mouvements peuvent être très perturbants au quotidien, affecter les gestes fins, la posture ou le confort, tout en se produisant avec une conscience généralement préservée. L'étude met aussi en évidence plusieurs facteurs déclenchants ou aggravants rapportés par les familles, en particulier la fièvre, la constipation, le stress, la fatigue et, chez certaines femmes, les règles. À l'inverse, le sommeil apparaît comme un facteur améliorant les symptômes chez de nombreuses personnes.

Concernant les traitements, les familles rapportent des améliorations surtout avec certaines benzodiazépines (comme le clonazépam ou le diazépam) et avec le trihexyphénidyle, un médicament parfois utilisé dans la dystonie, mais encore peu envisagé dans le SA. L'étude souligne toutefois qu'aucun traitement ne fonctionne pour tout le monde et que les réponses sont très variables.

Les auteurs insistent sur l'importance de mieux reconnaître et nommer ces mouvements, afin d'éviter qu'ils ne soient confondus avec des crises d'épilepsie ou de simples stéréotypies. Une identification plus précise permettrait d'adapter la prise en charge, de cibler les facteurs aggravants modifiables (comme la constipation ou les troubles du sommeil) et d'explorer des options thérapeutiques encore insuffisamment utilisées chez les personnes atteintes de SA.

7) QUALITÉ DE VIE ET ASPECTS PSYCHOSOCIAUX

La qualité de vie des personnes atteintes du SA ne se limite pas à la gestion des symptômes physiques, mais englobe également des défis liés aux tâches quotidiennes et aux aspects psychosociaux. Ces derniers concernent non seulement les patients, mais également leurs familles, qui jouent un rôle central dans leur accompagnement. Les études récentes se sont penchées sur l'impact émotionnel et social de la maladie, en mettant en avant des solutions pour soutenir les aidants. La mise en place de programmes de soutien adaptés et la reconnaissance des besoins psychosociaux sont essentiels pour améliorer la prise en charge globale.

Interactions et communication

Il existe des approches complémentaires pour étudier la communication : La première repose sur des outils quantitatifs étalonnés sur le développement neurotypique (comme les échelles de Bayley ou la Vineland, Cf. Partie « Échelles cliniques et évaluation des symptômes »), permettant de situer un individu en termes de scores et d'âges de développement. La deuxième s'appuie sur des questionnaires et des observations ciblées pour analyser le niveau d'intentionnalité et de symbolisation (par exemple via des matrices de communication), en s'intéressant aux précurseurs du langage. Enfin, la troisième privilégie des approches qualitatives et ouvertes, centrées sur l'observation fine des actes communicatifs réels, afin d'identifier à la fois les freins et les facilitateurs, avec une perspective pragmatique ancrée dans les usages quotidiens.

³¹ Myoclonie : Contractions musculaires involontaires très brèves pouvant toucher un ou plusieurs muscles, d'origine neurologique

Défis externes pour les personnes utilisant une communication alternative et augmentée (CAA) (Christine Holyfield, Janice Light, Dana Nieder, Jamie Preece, *Augmentative and Alternative Communication*, mai 2025)

DOI : <https://doi.org/10.1080/07434618.2025.2508485>

Ce travail montre que la communication alternative et augmentée (CAA) peut soutenir efficacement le développement du langage chez les personnes qui ne peuvent pas s'appuyer sur la parole seule, mais que son efficacité dépend fortement de l'environnement. Les principales difficultés ne viennent pas des capacités de la personne, mais d'obstacles extérieurs : un accès trop tardif à la CAA, un manque de formation des professionnels, des outils parfois mal adaptés aux besoins et aux intérêts, peu d'occasions de communication réelle au quotidien, et des partenaires de communication insuffisamment accompagnés. Les auteurs soulignent que la CAA ne freine pas la parole et qu'elle doit être proposée tôt, de manière personnalisée et intégrée dans des interactions riches. Ils insistent sur l'importance d'impliquer activement les personnes concernées et leurs familles afin de lever ces obstacles et permettre une communication réellement fonctionnelle et épanouissante.

Le contexte environnemental modifie la sociabilité chez des poissons-zèbres mutants *UBE3A* via des altérations des voies sensorielles (Dougnon G. *et al.*, *Molecular Psychiatry*, août 2025)

DOI : [10.1038/s41380-025-03180-0](https://doi.org/10.1038/s41380-025-03180-0)

Cette étude explore comment l'environnement peut influencer les comportements sociaux dans des modèles génétiques liés au SA et aux troubles du spectre autistique (TSA). Les auteurs utilisent un modèle de poisson-zèbre porteur d'une mutation du gène *UBE3A* et montrent que les interactions sociales de ces animaux varient fortement selon le contexte dans lequel ils évoluent.

Les poissons mutants présentent des comportements sociaux altérés lorsqu'ils sont placés dans un environnement perçu comme stressant, constitué de parois en polystyrène. En revanche, ces mêmes anomalies sont nettement réduites lorsque les animaux évoluent dans un environnement jugé plus sécurisant, en plexiglas. Ces différences s'accompagnent de niveaux d'anxiété plus élevés chez les poissons mutants, mis en évidence par plusieurs tests comportementaux classiquement utilisés pour évaluer l'anxiété. Les auteurs montrent également que ces changements de comportement sont associés à des modifications de l'activité cérébrale, révélées par l'analyse de l'expression du marqueur d'activation neuronale *c-Fos*. L'étude des profils d'expression génique met en évidence des altérations de gènes impliqués dans les voies sensorielles, en particulier celles liées à la vision, ainsi que des gènes associés à des comorbidités observées chez l'humain.

Ces résultats suggèrent que, chez les individus porteurs de mutations d'*UBE3A*, une perception sensorielle altérée de l'environnement peut augmenter l'anxiété et réduire les interactions sociales dans des contextes stressants. L'étude met en avant l'importance du cadre environnemental dans l'expression des comportements sociaux et suggère que des ajustements de l'environnement pourraient constituer une approche complémentaire pour atténuer certains comportements associés au SA et aux TSA.

Altération des vocalisations sonores de détresses et de cour dans un modèle murin de SA (D. Guoyne *et al.*, *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2025)

DOI : [10.1186/s11689-025-09648-y](https://doi.org/10.1186/s11689-025-09648-y)

Cette étude s'intéresse à la communication chez un modèle murin du SA, en analysant les vocalisations ultrasonores émises par les souris dans des situations sociales et de détresse. Chez la souris, ces vocalisations jouent un rôle important dans les interactions sociales, notamment lors de la parade nuptiale, et constituent un indicateur pertinent de la communication.

Les chercheurs montrent que les souris modèles du SA émettent moins de vocalisations que les souris témoins, aussi bien lors d'interactions sociales que dans des situations de détresse. Lors des comportements de cour, les caractéristiques acoustiques des vocalisations sont également altérées, suggérant une perturbation spécifique de la communication sociale. En revanche, les vocalisations émises en situation de détresse présentent des propriétés acoustiques plus proches de la normale.

En intégrant l'analyse des vocalisations à une batterie comportementale classique utilisée pour évaluer les modèles murins du SA, les auteurs montrent que cette approche permet de mieux distinguer les souris atteintes des souris témoins. Ces résultats suggèrent que l'étude des vocalisations ultrasonores pourrait constituer un outil complémentaire utile pour évaluer les déficits de communication et tester l'efficacité de nouvelles approches thérapeutiques dans le SA.

Complexité de la communication prélinguistique chez les enfants présentant des syndromes neurogénétiques (Hamrick L.R. *et al.*, *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, août 2025)

DOI : https://doi.org/10.1044/2025_JSLHR-24-00477

Cette étude compare les premières formes de communication chez de jeunes enfants présentant différents syndromes neurogénétiques, dont le SA. Les auteurs s'intéressent à la communication pré linguistique, c'est-à-dire aux échanges avant l'apparition du langage oral, qui reposent sur le regard, les gestes et les vocalisations.

Les résultats montrent que les enfants avec SA présentent une communication globalement moins complexe que les enfants témoins du même âge. Toutefois, lorsque le niveau de développement est pris en compte, leur complexité communicative devient comparable à celle des enfants sans trouble, suggérant que ces différences sont fortement liées au développement global. En revanche, les enfants avec SA se distinguent par une utilisation plus rare de la communication pour réguler le comportement, par exemple pour demander de l'aide ou exprimer un besoin.

Cette étude met en évidence que les profils de communication prélinguistique varient selon les syndromes et ne sont pas uniquement liés à l'âge chronologique. Elle souligne l'importance d'évaluer finement les modes de communication précoces chez les enfants avec SA afin de mieux cibler les interventions et d'anticiper les besoins en communication à plus long terme.

Améliorer la mesure des résultats rapportés par les observateurs : développement du MOOD-AS pour évaluer la détresse dans le SA (Halpin S. N. et al., *Journal of Patient-Reported Outcomes*, Décembre 2025)

DOI : [10.1186/s41687-025-00975-1](https://doi.org/10.1186/s41687-025-00975-1)

Cet article décrit la création d'un outil appelé MOOD-AS, conçu pour aider les aidants et les cliniciens à repérer et mesurer la détresse émotionnelle chez les personnes porteuses d'un SA. Comme les personnes avec un SA ne peuvent généralement pas expliquer ce qu'elles ressentent, les outils classiques d'évaluation de l'anxiété ne sont pas adaptés.

Les chercheurs ont donc travaillé directement avec des parents et aidants, en leur demandant de décrire les comportements visibles qui leur font penser que leur proche est en détresse (se raidir, pleurer, éviter le regard, trembler, tenter de fuir une situation). Ces descriptions ont permis de construire une liste détaillée de comportements observables, sans se baser sur des suppositions concernant les émotions internes. Après plusieurs étapes de vérification et d'amélioration avec les aidants, le questionnaire final comprend 71 items qui évaluent la fréquence et la sévérité de ces comportements sur une période récente. L'objectif est de disposer d'un outil clair, utilisable au quotidien, et pertinent pour le suivi clinique et les essais thérapeutiques.

Pour les familles, le MOOD-AS représente une avancée importante : il permet que l'expérience observée par les aidants soit reconnue et utilisée de manière structurée pour mieux comprendre la détresse chez les personnes avec un SA, notamment dans un contexte de suivi médical ou de recherche.

[Vie quotidienne](#)

Santé bucco-dentaire des personnes atteintes de SA en Allemagne : étude basée sur un questionnaire (Schmidt P. et al., *BMC Oral Health*, juin 2025)

DOI : [10.1186/s12903-025-06357-9](https://doi.org/10.1186/s12903-025-06357-9)

Cette étude décrit les pratiques d'hygiène bucco-dentaire chez des personnes avec SA en Allemagne. Elle repose sur un questionnaire adressé aux familles membres de l'association allemande du SA, avec 220 réponses analysées, couvrant des personnes âgées de 1 à 54 ans.

Les résultats montrent que la majorité des personnes atteintes du SA nécessitent une aide quotidienne pour le brossage des dents, quel que soit l'âge. Si 60% se brossent les dents deux fois par jour, la durée du brossage est souvent inférieure aux recommandations, et l'utilisation de dispositifs complémentaires (fil dentaire, brossettes interdentaires) reste rare. Des différences liées à l'âge apparaissent : les enfants commencent plus fréquemment le brossage dentaire dès la première année de vie et sont plus souvent aidés par un aidant unique, alors que l'accompagnement est moins stable à l'âge adulte.

L'étude met également en évidence un accès encore limité à l'éducation bucco-dentaire dispensée par des professionnels, tant pour les personnes avec SA que pour leurs aidants. Les auteurs soulignent ainsi la nécessité d'un accompagnement bucco-dentaire à vie,

associant soins à domicile et suivi professionnel régulier, et appellent au développement de programmes de prévention adaptés et coordonnés pour les personnes avec un SA, de l'enfance à l'âge adulte.

Santé et bien-être des aidants

Causes de décès chez les personnes porteuses de SA : analyse internationale et enseignements pour la prévention (Gomes A. T. et al., *American Journal of Medical Genetics*, Janvier 2025)

DOI : [10.1002/ajmg.a.63961](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63961)

Version détaillée et simplifiée de l'article original disponible sur le [site de l'AFSA](#)

Cet article cherche à répondre à une question difficile mais importante : *quelles sont les causes de mortalité chez les personnes porteuses du SA, et peut-on réduire certains risques ?* Les chercheurs ont rassemblé, à l'échelle internationale, des informations issues de familles et de réseaux communautaires sur plus de quarante ans. Même si ces données ne représentent pas toutes les personnes avec un SA, elles permettent de dégager des tendances utiles.

Les résultats montrent que les infections respiratoires, en particulier les pneumonies, sont la cause de décès la plus souvent rapportée. Cela pourrait être lié à des troubles de la déglutition ou à des fausses routes parfois peu visibles. Les accidents, notamment liés à l'eau ou à l'étouffement, représentent également une part importante des décès, surtout chez les enfants et les adolescents. Les crises d'épilepsie sévères et les situations de mort subite pendant le sommeil apparaissent comme des risques spécifiques au SA. Chez les adultes plus âgés, certains cancers sont aussi observés.

Les auteurs rappellent que ces résultats ne signifient pas que l'espérance de vie des personnes avec un SA est courte : certaines ont vécu au-delà de 70 ans. En revanche, ils soulignent l'importance d'une prévention ciblée, incluant une surveillance étroite de l'épilepsie, une attention particulière à la sécurité (notamment autour de l'eau), le dépistage et la prise en charge des troubles de la déglutition, ainsi que le suivi médical régulier à l'âge adulte.

Pour les familles, cette étude apporte des éléments concrets pour mieux anticiper certains risques, dialoguer avec les équipes médicales et adapter le suivi afin de favoriser une vie plus longue et en meilleure santé pour les personnes avec un SA.

Charge des aidants et qualité de vie chez les parents de personnes atteintes de SA : différences entre mères et pères, et impact de la situation financière (Walkowiak D. et Domaradzki J., *Pediatric Neurology*, 2025)

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2025.05.005>

Cette étude analyse le vécu de parents de personnes avec SA en Pologne, en s'intéressant à leur charge quotidienne, leur qualité de vie et leur situation financière. Elle repose sur un questionnaire rempli par 119 parents, mères et pères, membres d'associations dédiées au SA.

Les résultats montrent que tous les parents sont fortement impactés par le rôle d'aidant, mais que les mères ressentent une charge plus importante que les pères, tant sur le plan émotionnel que physique. La santé physique des mères, ainsi que celle des parents d'enfants ayant reçu un diagnostic tardif, est particulièrement affectée. L'élément central mis en évidence par l'étude est la situation financière. Le bien-être financier est le seul facteur clairement associé à la fois à une baisse de la qualité de vie et à une augmentation de la charge parentale, dans tous les domaines évalués. Plus les difficultés financières sont importantes, plus le quotidien des parents est lourd à gérer.

Les auteurs concluent que pour améliorer la qualité de vie des familles, il est essentiel de renforcer les aides financières, mais aussi de proposer un soutien psychologique, des dispositifs de répit et un accompagnement tenant compte des différences entre mères et pères. Ils soulignent que le soutien financier est un levier majeur pour préserver la santé et le bien-être des parents de personnes atteintes du SA.

Impact des troubles du comportement sur la qualité de vie familiale dans le SA : une étude prospective transversale (Pfarrer P. et al., *Journal of Autism and Developmental Disorders*, juin 2025)

DOI : 10.1007/s10803-025-06939-0

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'influence des troubles du comportement des personnes avec SA sur la perception de la qualité de vie des parents. L'étude a inclus 78 enfants et adolescents avec SA. Pour évaluer ces troubles du comportement, les auteurs ont utilisé la version allemande de la Aberrant Behaviour Checklist (ABC)³². Cette échelle mesure 5 domaines :

- Le langage inapproprié : désignant ici un discours excessif, le fait de se parler à soi-même, ou la répétition constante de certains mots ou phrases
- L'irritabilité et l'agitation : une humeur changeante, de l'irritabilité facile, des comportements auto-agressifs comme se mordre ou se taper la tête, l'exigence de satisfaction immédiate des besoins
- Le retrait social ou la léthargie : se manifestant par de la distraction, un regard fixe, une préférence pour les activités solitaires, un manque d'intérêt pour les marques d'affection
- Les comportements stéréotypés : des mouvements répétitifs tels que les battements ou agitation des mains et des bras, les hochements de tête, le bruxisme, les grimaces ou le balancement du corps

³² Aberrant Behaviour Checklist (ABC) : échelle standardisée utilisée pour évaluer les troubles du comportement notamment chez les personnes présentant des troubles neurodéveloppementaux

- L'hyperactivité et la non-conformité : caractérisée par une attention limitée, une forte excitabilité, une agitation motrice permanente ou des comportements perturbateurs

Selon les résultats de l'étude, les comportements stéréotypés sont le facteur prédictif le plus important de l'impact parental, suivis par l'hyperactivité et l'irritabilité. Le retrait social n'affecte que certaines dimensions, comme le fonctionnement social et les relations familiales. Le langage inapproprié et le génotype n'étaient pas des facteurs prédictifs significatifs. Les auteurs ont également indiqué que l'épilepsie influence les relations familiales, mais pas les autres dimensions du fonctionnement parental.

Les auteurs soulignent que ces comportements ne relèvent pas d'un manque de compétences parentales, mais font partie des caractéristiques du SA. Ils insistent sur l'importance d'un accompagnement précoce, combinant des prises en charge comportementales pour l'enfant et un soutien spécifique pour les parents, afin de mieux faire face au stress, renforcer les stratégies d'adaptation et préserver l'équilibre familial.

Impact économique de l'aide apportée aux personnes avec SA aux États-Unis : résultats d'une enquête auprès des aidants (Jarvis J. et al., *Orphanet Journal of Rare Diseases*, janvier 2025)

DOI : [10.1186/s13023-025-03551-4](https://doi.org/10.1186/s13023-025-03551-4)

Cette étude s'intéresse à l'impact économique et organisationnel de l'accompagnement des personnes atteintes de SA sur la vie des familles aux États-Unis. À partir d'une enquête nationale intégrée au registre mondial du SA, les chercheurs ont analysé les réponses de 105 parents aidants, représentant majoritairement des enfants et adolescents avec SA, mais aussi des adultes.

Les résultats montrent que l'accompagnement d'une personne avec un SA représente une charge économique très importante pour les familles. En moyenne, le coût annuel total est estimé à près de 80 000 US dollars par famille. La plus grande part de ce coût est liée au travail : réduction du temps de travail, baisse de productivité ou arrêt complet de l'activité professionnelle pour s'occuper de l'enfant ou de l'adulte avec SA. Ces conséquences professionnelles représentent à elles seules plus de la moitié de l'impact économique total.

L'étude met également en évidence des dépenses importantes directement liées à l'organisation du quotidien. Les familles doivent fréquemment adapter leur logement et leurs véhicules, recourir à des aides professionnelles à domicile et financer des thérapies de soutien (kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie). À cela s'ajoutent des pertes de temps de loisirs et des dépenses de santé chez les aidants eux-mêmes, souvent liées au stress, à la fatigue, aux troubles du sommeil, à l'anxiété ou à la dépression.

Les auteurs soulignent que ces coûts restent largement invisibles dans les évaluations classiques, car aux États-Unis, ils ne sont ni pris en charge par les assurances ni par les systèmes de santé. Pourtant, ils reflètent l'engagement quotidien des familles et le rôle central des aidants dans la prise en charge des personnes avec un SA. Les chercheurs concluent que mieux reconnaître et quantifier cette charge est essentiel pour orienter les politiques de soutien, évaluer l'impact potentiel de futurs traitements, et développer des aides concrètes pour améliorer la qualité de vie des familles.

Stress parental et qualité de vie familiale dans les familles de personnes atteintes de SA (Merton C. et al., *Journal of Intellectual Disability Research*, Septembre 2025)

DOI : [10.1111/jir.70020](https://doi.org/10.1111/jir.70020)

Cette étude s'intéresse au stress vécu par les parents de personnes atteintes de SA et à la manière dont ce stress influence la qualité de vie de l'ensemble de la famille. Les chercheurs ont analysé les données de 231 familles suivies sur plusieurs années dans le cadre d'une grande étude d'histoire naturelle du SA (Cf. *Partie «Essais cliniques»*), permettant ainsi d'avoir une vision globale et évolutive de la situation familiale.

Les résultats montrent que le stress parental est fréquemment élevé, quel que soit le type génétique du SA (délétion, mutation, disomie, défaut d'empreinte). Toutefois, les familles de personnes atteintes de mutations de UBE3A présentent, en moyenne, les niveaux de stress les plus importants. Les chercheurs observent également que certains facteurs augmentent le stress parental, notamment la présence de comportements défis (irritabilité, hyperactivité, comportements exigeants) et le fait que l'enfant soit de sexe masculin. À l'inverse, le stress tend à diminuer légèrement avec l'âge, ce qui pourrait refléter une meilleure adaptation des familles au fil du temps.

La qualité de vie familiale, quant à elle, est globalement comparable entre les différents sous-types du SA. Elle dépend davantage de facteurs sociaux et familiaux que du profil médical de l'enfant. Un niveau de revenu plus faible, certaines situations familiales (séparation, isolement) et le sexe de l'enfant sont associés à une qualité de vie familiale plus fragile. L'étude montre également que le stress parental a un impact négatif direct sur la qualité de vie de la famille, en particulier sur le bien-être émotionnel et les relations familiales.

Les auteurs soulignent que réduire le stress des parents pourrait avoir des effets positifs importants, non seulement pour les aidants eux-mêmes, mais aussi pour l'équilibre et le fonctionnement de toute la famille. Ils insistent sur l'importance de proposer des soutiens adaptés aux familles, comme des accompagnements psychologiques, des temps de répit, des groupes de soutien ou des interventions ciblant les comportements défis, afin d'améliorer durablement le bien-être des familles concernées par le SA.

Le point de vue des parents sur les discussions autour du pronostic et analyse des informations pronostiques disponibles en ligne (Gokoolparsadh A. et al., *Disability and Health Journal*, janvier 2025)

DOI : [10.1016/j.dhjo.2024.101718](https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2024.101718)

Cette étude s'intéresse à la manière dont les parents d'enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux génétiques, dont le SA, vivent les discussions autour du pronostic et aux informations qu'ils trouvent sur internet. Les chercheurs ont interrogé 32 parents et analysé de nombreuses pages web consultées après l'annonce du diagnostic.

Les parents décrivent des échanges souvent difficiles avec les professionnels de santé, dans lesquels le futur de leur enfant est principalement présenté à travers ce qu'il ne pourra pas faire. Beaucoup expliquent qu'ils auraient souhaité des discussions plus équilibrées, abordant non seulement les difficultés possibles, mais aussi les forces, les capacités et les potentialités de leur enfant avec un SA. Plusieurs parents témoignent du caractère déstabilisant, voire anxiogène, de ces annonces centrées sur les déficits.

Face au manque d'informations satisfaisantes, de nombreux parents se tournent vers internet. Cependant, l'analyse menée par les auteurs montre que les informations disponibles en ligne sont elles aussi très majoritairement négatives. Dans plus de 9 cas sur 10, le pronostic est présenté de manière alarmante, mettant en avant les limitations, parfois sans nuance ni mise en perspective. Cette exposition précoce à des messages négatifs peut renforcer l'inquiétude des parents, influencer leurs attentes et affecter leur bien-être psychologique.

Les auteurs soulignent que cette manière de présenter le pronostic ne correspond pas aux attentes des familles. Ils plaident pour une approche plus respectueuse et équilibrée, qui reconnaisse les défis liés au SA tout en valorisant les compétences, les progrès possibles et la diversité des parcours de vie. Une telle approche pourrait aider les parents à se projeter de façon plus constructive et à mieux accompagner leur enfant au quotidien.

[Représentations sociales, information et regard sociétal](#)

Perception de quatre troubles du développement intellectuel à travers les moteurs de recherche et les médias d'actualité (Droscha L. J. et al., *PLOS ONE*, février 2025)

DOI : [10.1371/journal.pone.0316928](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0316928)

Cette étude s'intéresse à la manière dont les moteurs de recherche et les médias d'actualité influencent la perception du public vis-à-vis de plusieurs troubles du développement intellectuel, dont le SA. Les chercheurs ont demandé à des adultes de la population générale d'évaluer leur impression après avoir consulté des résultats Google, des images et des titres de presse associés à différents troubles.

Les résultats montrent que les troubles moins connus du grand public, comme le SA, sont perçus de manière plus négative que des troubles plus médiatisés, comme la trisomie 21 ou la paralysie cérébrale. Après exposition aux contenus en ligne, les participants avaient une impression plus réservée concernant les capacités, la vie sociale et la qualité de vie des personnes atteintes de SA. Cette perception négative est encore plus marquée pour le syndrome de Prader-Willi, mais elle concerne également le SA de façon significative.

Les auteurs expliquent que ces perceptions sont fortement influencées par la manière dont l'information est présentée sur internet : descriptions très médicalisées, mise en avant des difficultés, images peu représentatives de la diversité des situations de vie. Ce type de représentation peut renforcer les stéréotypes, influencer la manière dont les autres interagissent avec les personnes atteintes de SA et affecter indirectement leur inclusion sociale et leur qualité de vie.

L'étude souligne l'importance de proposer des informations plus équilibrées et respectueuses, mettant en valeur non seulement les défis liés au SA, mais aussi les compétences, les relations, les apprentissages et les parcours de vie possibles. Une amélioration de la représentation du SA dans les moteurs de recherche et les médias pourrait contribuer à changer le regard porté sur les personnes atteintes de SA et à favoriser une société plus inclusive.

Le travail de synthèse que représente cette veille scientifique vise précisément à contrer ce biais en offrant une information équilibrée, valorisant les capacités et les progrès réels, tant qualitatifs que quantitatifs, de la recherche.

L'année 2025 s'inscrit dans la continuité des avancées récentes concernant le SA, avec le développement de thérapies portées sur une compréhension de plus en plus précise des mécanismes d'UBE3A et de sa régulation. Les avancées majeures dans les essais cliniques, notamment avec les ASO (essais TANGELO et REVEAL, Cf. Partie « Essais cliniques ») offrent la perspective d'une normalisation partielle de l'activité cérébrale et d'une amélioration des compétences cliniques.

Parallèlement, l'émergence de biomarqueurs objectifs et d'outils de suivi à domicile (Protocole PANDABox-EEG, Sleep mat...) permettrait d'évaluer le développement de manière plus précise et moins invasive. L'intégration croissante de l'expertise des aidants garantit que la recherche reste ancrée dans les besoins concrets du quotidien.

Malgré les défis persistants, le dialogue entre les avancées scientifiques les plus récentes et l'expérience quotidienne des personnes concernées et de leurs proches transforme progressivement la perception du SA, passant d'un pronostic historiquement centré sur les déficits à un avenir combinant progrès thérapeutique à long terme et accompagnement plus ciblé, adapté à la complexité et à la spécificité des besoins des personnes présentant un SA.