

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée par

Enora Kerbrat

Née le 03 janvier 1995 à Saint-Renan

**Le syndrome
d'Angelman : état
des lieux des
connaissances et
perspectives de
recherches**

**Thèse soutenue à
Rennes le 03 mars 2020**
devant le jury composé de :

David GILOT

Maitre de Conférences, Université Rennes 1,
INSERM U1242 / Président et Directeur

Thomas GICQUEL

Praticien hospitalier, Maître de Conférences,
Université rennes 1 / *jugé*

Anaick HUET

Docteur en pharmacie / *jugé*

Liste des enseignants chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, année 2019 – 2020

PROFESSEURS

BOUSTIE Joël
 DONNIO Pierre Yves
 FAILI Ahmad
 FARDEL Olivier
 FELDEN Brice
 GAMBAROTA Giulio
 GOUGEON Anne
 LAGENTE Vincent
 LE CORRE Pascal
 LORANT - BOICHOT Elisabeth
 MOREL Isabelle
 PORÉE François-Hugues
 SERGENT Odile
 SPARFEL-BERLIVET Lydie
 TOMASI Sophie
 VAN DE WEGHE Pierre
 VERNHET Laurent

PROFESSEURS ASSOCIES

BUREAU Loïc
 DAVOUST Noëlle

PROFESSEURS EMERITES

CILLARD Josiane
 GUILLOUZO André
 URIAC Philippe

ASSISTANTS

HOSPITALO- UNIVERSITAIRES

AUTIER Brice
 BACLE Astrid
 BOUVRY Christelle
 MENARD Guillaume

**MAITRES DE
 CONFERENCES**

ABASQ-PAOFI Marie-Laurence
 ANINAT Caroline
 AUGAGNEUR Yoann
 BEGRICHE Karima
 BOUSARGHIN Latifa
 BRANDHONNEUR Nolwenn
 BRUYERE Arnaud
 BUNETEL Laurence
 CHOLLET-KRUGLER Marylène
 COLLIN Xavier
 CORBEL Jean-Charles
 DELALANDE Olivier
 DELMAIL David
 DION Sarah
 DOLLO Gilles
 GICQUEL Thomas
 GILOT David
 GOUAULT Nicolas
 HITTI Eric
 JEAN Mickaël X
 JOANNES Audrey
 LECUREUR Valérie HDR
 LE FERREC Eric X
 LE GALL-DAVID Sandrine
 LE PABIC Hélène

LEGOUIN-GARGADENNEC

Béatrice

LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise

MARTIN-CHOULY Corinne

NOURY Fanny

PINEL-MARIE Marie-Laure

PODECHARD Normand

POTIN Sophie

RENAULT Jacques

ROUILLON Astrid

ATER

KOWOUVI Kaffi

LRU

AFONSO Damien

BELLAMRI Nessrine

GUILLORY Xavier

REMERCIEMENTS

A monsieur David Gilot pour avoir accepté de diriger et présidé cette thèse sur un sujet qui me tient particulièrement à cœur.

A monsieur Thomas Gicquel et madame Anaick Huet pour avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse.

A madame Anaick Huet et David Huet pour l'accompagnement que vous m'avez apporté pendant ces 6 mois de stage. Merci de continuer à me faire confiance et de me permettre aujourd'hui d'exercer mon métier chez vous. Ainsi qu'à toute l'équipe officinale du Vert Galant. Merci pour cette bonne humeur et pour votre sympathie. C'est toujours un plaisir de venir travailler avec vous.

A Nicolas, Anne-Cécile et Dominique d'avoir pris le temps de répondre à mes questions et de m'avoir fait partager une autre vision de ce handicap à travers leur métier.

A mes parents et famille qui m'ont toujours soutenu dans cette longue aventure et qui continuent à me suivre dans mes choix de carrière.

A mes amis, sans qui la vie étudiante aurait été beaucoup moins drôle. A tous ces bons moments qu'on a pu passer ensemble.

A Pierre Antoine, merci d'illuminer mon quotidien par ta bonne humeur, ta joie de vivre et ta tendresse. Merci de m'avoir pousser jusqu'au bout de mes études et de croire en mon avenir.

TABLES DES MATIERES

I. Introduction.....	10
II. Le syndrome d'Angelman : connaissances actuelles	11
a. Historique	11
b. Epidémiologie	11
c. Les différentes anomalies génétiques	11
i. Micro-délétion d'origine maternelle.....	12
ii. Mutation ponctuelle du gène UBE3A.....	12
iii. Défaut d'empreinte génomique.....	12
iv. Disomie uniparentale d'origine paternelle.....	13
v. Cause inconnue	13
d. Le diagnostic	14
i. Diagnostic prénatal	14
ii. Diagnostic postnatal	16
e. Les signes cliniques.....	22
i. Phénotype comportemental	23
ii. Langage	23
iii. Signes physiques	24
iv. Démarche et mouvements	24
v. Trouble du sommeil	25
vi. Epilepsie	25
f. Impact sur la vie quotidienne	26
g. Prise en charge et traitements actuels.....	27
i. Epilepsie	27
ii. Troubles du comportement.....	36
iii. Troubles du sommeil	36
iv. Troubles moteurs	41

v. Troubles de l'oralité.....	46
III. Perspectives de recherches.....	49
a. La protéine UBE3A.....	49
i. La découverte	50
ii. La localisation	51
iii. La structure	51
iv. Rôle de la quantité de protéine.....	52
v. Rôle de la protéine	52
vi. Arc : substrat principal.....	54
vii. UBE3A dans le SA	55
b. Essai clinique OV-101 chez l'adulte et l'adolescent : restauration de l'inhibition de la recapture du GABA	57
i. Phase I : Administration d'une dose unique	57
ii. STARS : essai de phase II, étude sur 12 semaines.....	58
iii. NEPTUNE : phase III, étude chez les enfants	61
c. La thérapie génique comme traitement.....	62
i. Principe de la thérapie génique.....	62
ii. Le vecteur : Virus adéno-associé	64
iii. Les approches de distribution dans le SNC	65
iv. Application au SA.....	66
v. Laboratoire spécialisé dans la thérapie génique : Agilis Biotherapeutics Inc. 68	
d. Activation de l'allèle paternel UBE3A.....	69
vi. Utilisation des oligonucléotides antisens	76
vii. Conclusion des deux études précédentes	83
IV. Conclusion	83

SERMENT DE GALIEN

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 - Harry Angelman (1915 - 1996)	12
Figure 2 - "Le garçon à la marionnette" de G.Caroto	12
Figure 3 - Schéma des différentes anomalies génétiques présentes sur les chromosomes 15 aboutissants au syndrome d'Angelman	14
Figure 4 - Risque de récurrence du SA	15
Figure 5 - Photo des chromosomes 15 d'un caryotype d'une personne atteinte du SA	16
Figure 6 - Analyse par PCR spécifique de la méthylation permettant le diagnostic du SA ...	16
Figure 7 - Révélation de l'absence physique d'un gène par la méthode de FISH.....	17
Figure 8 - Schéma des différentes étapes de la M-PCR dans le diagnostic du SA	19
Figure 9 - Arbre décisionnel permettant de diagnostiquer le SA	21
Figure 10 - Image d'un EEG du schéma 3	23
Figure 11 - Correspondance de la dose de Buccolam® à administrer en fonction de l'âge ...	29
Figure 12 - Guide par étapes pour l'administration de Buccolam	31
Figure 13 - Tableau des correspondances de la dose à administrer de Valium en fonction du poids	32
Figure 14 - Guide par étapes pour l'administration du Valium	32
Figure 15 - En A : voies métaboliques lors d'une alimentation normale. En B : voies métaboliques lors d'un régime cétogène	35
Figure 16 - Métabolisme cellulaire (foie, cerveau)	35
Figure 17 – Quantité de mélatonine sécrétée au cours d'une journée chez des personnes porteuses du SA et neurotypiques	41
Figure 18 - Quantité de mélatonine sécrétée sur une journée chez des personnes porteuses du SA avec ou sans troubles du sommeil	41
Figure 19 - Technique d'aide à la fermeture de bouche	48
Figure 20 - Mécanisme de dégradation de protéine via l'ubiquitination et le protéasome ...	52
Figure 21 – Structure de la région q11q13 du chromosome 15	54
Figure 22 - Régulation de la protéine synaptique Arc par l'UBE3A et conséquence dans le SA	57
Figure 23 - Effets indésirables les plus fréquents	61
Figure 24 - Effets indésirables survenus chez 5% chez les sujets OV101 contre placebo ...	61
Figure 25 - Patients chez qui le score CGI-I a été amélioré de manière "importantes" ou "minimales"	62
Figure 26 - Schéma de neurones chez un sujet sain	63

Figure 27 - Schéma de neurones chez une personne porteuse du SA	63
Figure 28 - Schéma de neurones chez une personne porteuse du SA traitée par OV101	63
Figure 29 - Dessin simplifié des deux principales stratégies de thérapies génique : In vivo et Ex vivo	65
Figure 30 - Quantité de la protéine UBE3A dans l'hippocampe après une injection d'AAV ...	68
Figure 31 - Analyse de modifications dans l'apprentissage associatif après l'injection d'AV .	68
Figure 32 - Analyse des modifications de la coordination motrice après l'injection d'AAV	69
Figure 33 - Insertion de la cassette poly(A)	73
Figure 34 - Expression de différents gènes après insertion de la cassette poly(A)	74
Figure 35 - Expression phénotypique des différents modèles de souris	76
Figure 36 - Activation transcriptionnelle de la protéine UBE3A grâce aux ASO	78
Figure 37 - Dissociation de l'allèle paternel UBE3A par des ASO ciblés UBE3A-ATS dans des neurones de souris en culture	80
Figure 38- Résultat 4 semaines après une injection unique d'ASO UBE3A-ATS	81
non traitées et celles de phénotype sauvage	84
Figure 41 - Avancées des thérapeutiques pour traiter le SA (63)	87
Tableau 1 - Résumé des caractéristiques génétiques responsables du SA	14
Tableau 2 - Description des 3 schémas type de l'EEG chez une personne porteuse du SA .	22
Tableau 3 - Description des 3 catégories des troubles du sommeil	40
Tableau 4 - Monographie du Valproate de sodium	89
Tableau 5 - Monographie du Clobazam.....	90
Tableau 6 - Monographie du Clonazépam	91
Tableau 7 - Monographie du Diazépam	92
Tableau 8 - Monographie du Lévétiracétam	93
Tableau 9 - Monographie de la Lamotrigine	94
Tableau 10 - Monographie de l'Ethosuximide	95
Tableau 11 - Monographie de la Gabapentine	96

LISTE DES ABREVIATIONS

SA : Syndrome d'Angelman

ASO : Oligonucléotide antisens

UBE3A : Ubiquitine-protéine ligase 3A

SNC : Système nerveux central

IME : Institut médicoéducatif

RGO : Reflux gastro-œsophagien

FISH : Hybridation fluorescente in situ

EEG : Electroencéphalogramme

TOVS : Troubles de l'organisation veille-sommeil

TE : Troubles de l'endormissement

RN : Réveil nocturne

SN : Système nerveux

EPPH : Effet de premier passage hépatique

BHE : Barrière hémato-encéphalique

FDA : Food and Drug Administration

AMM : Autorisation de mise sur le marché

GABA : Acide γ -aminobutyrique

ARN-ATS : ARN antisens

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

M-PCR : PCR par méthylation

I. Introduction

Le syndrome d'Angelman (SA), est une maladie génétique grave. Les personnes atteintes présentent des troubles sévères du développement neurologique.

Les principales caractéristiques sont : un retard de développement, une déficience intellectuelle, des troubles moteurs, du comportement, de l'apprentissage, de la parole, de l'équilibre, une épilepsie, des troubles du sommeil, des rires excessifs, un « comportement heureux ».

Ces symptômes n'apparaissent que vers l'âge de 6 mois et les premiers retards (absence de marche ou de quatre pattes) sont observables au cours de la première année.

Le diagnostic peut être difficile à poser du fait du manque de critères spécifiques de la maladie, ou du manque d'information sur la pathologie par les spécialistes. Il est parfois diagnostiqué seulement vers l'âge de 6 ans. (1)

La durée de vie des malades n'est pas diminuée mais les soins et le soutien seront permanents.

Ce handicap touche autant les hommes que les femmes, ainsi que tous les groupes ethniques.

Une caractéristique les rassemble tous, ce sont des enfants et adultes paraissant heureux et très sociables. Initialement, on les décrivait comme ayant une « gaité excessive et une démarche de pantin » (2)

II. Le syndrome d'Angelman : connaissances actuelles

a. Historique

Le syndrome d'Angelman appelé à l'origine Happy Puppet Syndrom, (pantin hilare, marionnette joyeuse) fut décrit pour la 1ère fois en 1965 par Harry ANGELMAN (1915-1996), pédiatre anglais, suite à la constatation de signes similaires dans le comportement de 3 de ses jeunes patients non apparentés, à savoir : des mouvements saccadés, un tempérament joyeux, un rire facile voire convulsif, une absence de langage oral, un retard du développement aussi bien moteur qu'intellectuel. (3)



Figure 1 - Harry Angelman (1915 - 1996) (4)

Peu de cas ayant été recensés, peu de chercheurs se sont penchés sur ce syndrome, qui en 1982 prend le nom de syndrome d'Angelman. Ce n'est qu'en 1987 que l'origine chromosomique fut découverte : **une délétion de la région q11q13 du chromosome 15.** (4)



Figure 2 - "Le garçon à marionnette" de G.Caroto

En 1997, soit dix ans plus tard, le gène responsable fut identifié par Kishino et Matsura. Il s'agit du gène de l'ubiquitine-protéine ligase 3A (**UBE3A**).

Depuis 2012, plusieurs équipes de chercheurs européens et anglo-saxons travaillent sur le syndrome via des essais cliniques. Des associations de familles se sont réunies, organisées, pour créer des fondations et financer la recherche, par des activités caritatives, des défis sportifs et/ou des dons. (2)

b. Epidémiologie

Ce n'est que dans les années 1990 que les premiers diagnostics sont posés en France, avec un pic entre 1994 et 1995.

On estime la prévalence du syndrome de 1 sur 10 000 à 1 sur 20 000. Mais il est difficile de connaître le nombre exact de cas du fait de la difficulté du diagnostic. (3)

c. Les différentes anomalies génétiques (3)

Bien que les symptômes cliniques aient été découverts en 1965, il faudra attendre 1987 pour pouvoir enfin identifier les causes génétiques du handicap.

Le SA est dû à une absence fonctionnelle du gène UBE3A dans les cellules cérébrales. En effet, **dans les neurones, seul l'allèle de UBE3A maternel est exprimé.** L'allèle paternel reste quant à lui silencieux.

On sait que le gène **UBE3A code la protéine E6-AP, une protéine ubiquitine ligase**. Cette protéine va permettre la dégradation et le recyclage d'autres protéines dans les cellules, notamment dans les cellules du cerveau. Nous détaillerons le rôle de cette protéine plus en détail dans la deuxième partie.

On compte 5 anomalies génétiques pouvant entraîner le SA. (3)

i. Micro-délétion d'origine maternelle

L'anomalie la plus courante, présente chez 70% des individus atteints du syndrome, est due à une micro-délétion de la région q11q13 du bras long du chromosome maternel 15. Dans ce cas, le gène codant la protéine UBE3A est absent. Les personnes atteintes de cette anomalie présenteront le phénotype le plus sévère. Cependant il n'y a presque aucun risque de transmettre cette mutation aux générations futures.

ii. Mutation ponctuelle du gène UBE3A

Chez 5 à 10% des personnes atteintes, le syndrome est présent à cause d'une mutation ponctuelle du gène UBE3A maternel. Le gène maternel devient silencieux, à l'image du gène paternel. Le risque de récurrence est alors plus élevé et peut atteindre 50%. Avec cette mutation, les symptômes ne sont présents que s'ils sont transmis par la mère. Toutefois le père peut être porteur asymptomatique. Si c'est le cas, les sœurs de l'individu porteur du SA peuvent avoir des mutations sur l'allèle transmis par le père. Le risque de transmission du handicap peut être aussi élevé et atteindre les 50%.

iii. Défaut d'empreinte génomique

Une autre forme d'anomalie génétique est possible. Cette mutation ne sera pas directement sur le gène cible, mais à distance de ce dernier. **On parle de défaut d'empreinte génomique**. C'est-à-dire qu'ici, le gène UBE3A maternel, normalement actif, va devenir inactif à cause d'une augmentation des méthylations dans cette région du gène. Le gène ne pourra être transcrit pour former la protéine active. Cette anomalie concerne 3 à 5% des individus avec une récurrence variable. Elle est peut-être proche du zéro, comme atteindre les 50 % suivant la cause des méthylations.

iv. Disomie uniparentale d'origine paternelle

Autre situation, l'embryon reçoit 2 copies du chromosome 15 paternel et aucun chromosome maternel. Les 2 gènes UBE3A reçus par le père sont donc silencieux, via les méthylations : on parle de **disomie uniparentale paternelle**. Elle est présente chez 2 à 3 % des patients. Pour cette anomalie génétique, le risque de récurrence est très faible, et les personnes porteuses de cette anomalie auront un phénotype moins sévère que celui traduit par les autres anomalies génétiques. (5)

v. Cause inconnue

Enfin, certaines anomalies restent encore un mystère, aucune anomalie génétique n'est détectable actuellement. Il se pourrait que dans quelques années de nouvelles mutations, anomalies génétiques soient découvertes.

Bien que les patients atteints du SA n'aient pas tous le même phénotype ou empreinte génétique, **leur handicap résulte tous d'une absence fonctionnelle du gène UBE3A.**

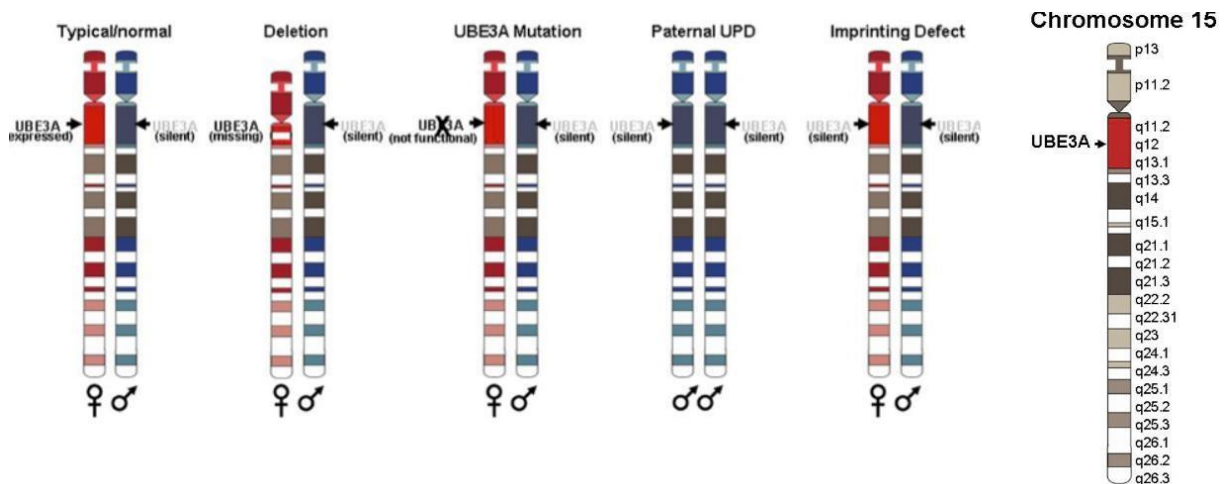


Figure 3 - Schéma des différentes anomalies génétiques présentes sur les chromosomes 15 aboutissant au syndrome d'Angelman (6)

<i>Anomalie génétique</i>	<i>Caractéristiques</i>	<i>Prévalence</i>	<i>Réccurrence</i>
<i>Micro-délétion</i>	Absence du gène UBE3A maternel	70 %	Proche de 0 %
<i>Mutation ponctuelle</i>	Gène UBE3A silencieux	5 – 10 %	Jusqu'à 50 %
<i>Défaut d'empreinte génétique</i>	Augmentation des méthylations : gène maternel silencieux	3 – 5 %	De 0 à 50 %
<i>Disomie uniparentale paternelle</i>	2 copies du gène paternel et abs du gène maternel	2 – 3 %	Faible
<i>Anomalie inconnue</i>	?	10 %	?

Tableau 1 - Résumé des caractéristiques génétiques responsable du SA

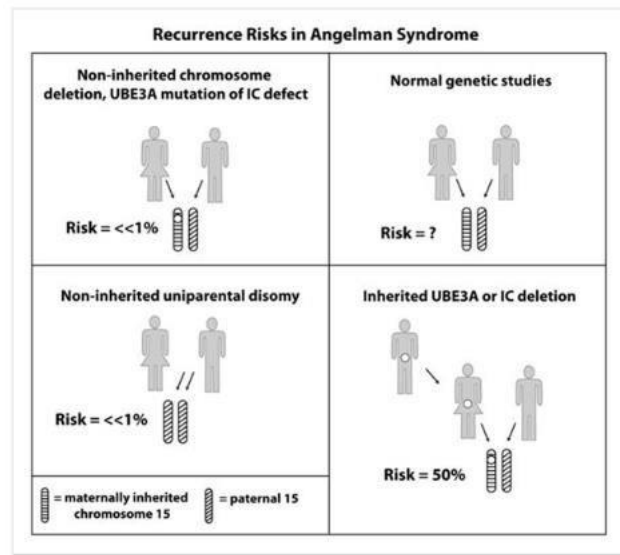


Figure 4 - Risque de récurrence du SA (7)

d. Le diagnostic

i. Diagnostic prénatal (8)

L'équipe asiatique C.Chang et al. s'est penchée sur le diagnostic prénatal. Il est donc possible de le poser mais, pour le moment, il n'est pas fait systématiquement et la découverte du handicap n'est en réalité qu'accidentelle.

Le but de l'étude était de rechercher, via la méthode standard des bandes G par la trypsine-giemsa pour l'analyse du caryotype, l'absence de la bande 15q12. L'étude a duré 12 ans, de janvier 2001 à décembre 2012.

Durant cette étude, 26041 échantillons d'amniocytes ont pu être analysés. Ces derniers étaient prélevés chez des femmes très jeunes, chez qui l'échographie avait été anormale ou chez qui il y avait suspicion du syndrome de Down (dépistage sérique maternel anormal). Ces quelques critères permettaient de justifier les tests moléculaires effectués.

Sur ces 26041, seuls 27 d'entre eux ont présenté une absence de la bande 15q12 soit 0,1% des échantillons analysés.

Pour observer la présence ou l'absence de cette bande, les chercheurs ont utilisé la méthode de FISH. C'est une technique permettant de détecter une zone ou des éléments situés à l'intérieur des cellules. On utilise pour cela des marqueurs fluorescents marqués capables de s'hybrider à la zone recherchée. Une fois l'hybridation faite, la zone recherchée est détectable grâce à la fluorescence des marqueurs. (9)

Après avoir utilisé cette méthode, les chercheurs utilisent la M-PCR pour pouvoir amplifier quantitativement le gène et révéler les méthylations présentes.

Au final, seuls 7 cas parmi les 20 présentaient une délétion pathologique. Et 2 des fœtus étaient atteints du SA.

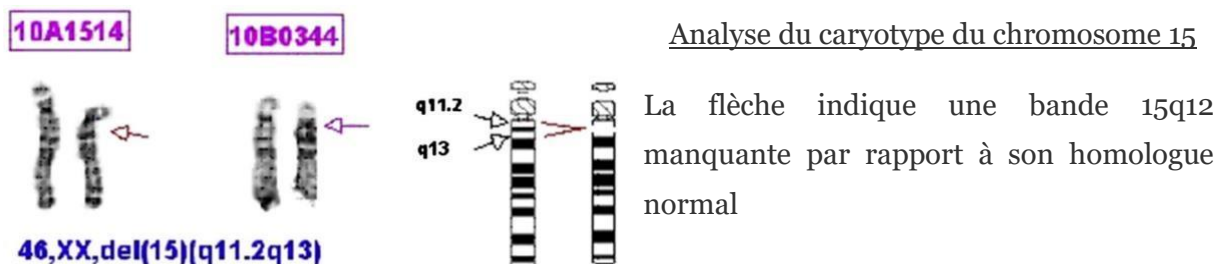


Figure 5 - Photo des chromosomes 15 d'un caryotype d'une personne atteinte du SA (9)

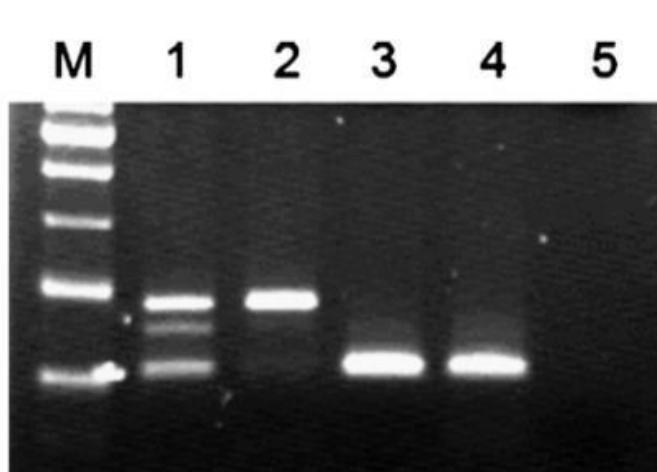


Figure 6 - Analyse par PCR spécifique de la méthylation permettant le diagnostic du SA (9)

Analyse PCR spécifique de la méthylation permettant de diagnostiquer le SA (8)

Piste 1, échantillon de contrôle provenant d'un individu normal, Piste 2, échantillon de contrôle provenant d'une personne avec syndrome de Prader – Willi (PWS), Piste 3, échantillon de contrôle provenant d'un individu avec SA, Piste 4, échantillon d'amniocytes suspects Piste 5, contrôle négatif (sans ADN), Piste M, marqueur de taille d'ADN.

Les résultats de cette étude démontrent qu'il est encore difficile d'avoir un diagnostic prénatal du SA. Bien qu'il puisse être proposé aux familles à risque de transmission accrue, nous ne sommes pas à l'abri d'erreurs de diagnostic.

ii. Diagnostic postnatal (10)

Bien qu'il soit réalisé de plus en plus tôt, le diagnostic reste rarement précoce. Il est principalement posé après la naissance et peu souvent avant l'âge de 1 an. En effet les caractères du handicap n'étant pas ou peu spécifiques, ils peuvent être mal interprétés ou encore confondus avec les caractères d'autres pathologies. Il est souvent basé sur des caractères physiques et comportementaux.

L'analyse génétique et l'électroencéphalogramme (EEG) sont faits de façon complémentaire. Si la suspicion clinique est présente, dans 90% des cas, on procèdera à une étude génétique par étape. Cette dernière permet d'identifier avec certitude l'origine du handicap et d'identifier l'anomalie génétique mise en jeu.

1. Analyse génétique (4,10,11)

a. Le caryotype

Il permet de détecter des anomalies évidentes comme des chromosomes surnuméraires, des réarrangements ou encore des duplications chromosomiques. Il permet de détecter, dans le SA, des micro-délétions du chromosome 15. A ce stade, impossible de savoir si l'anomalie se porte sur le chromosome maternel ou paternel.

Le caryotype est généralement associé au test d'hybridation fluorescente in situ (FISH).

b. FISH

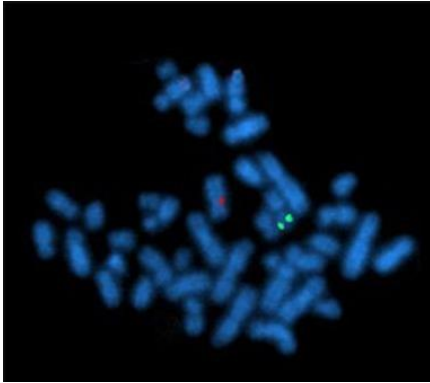


Figure 7 - Révélation de l'absence physique d'un gène par la méthode de FISH

Ce test permet de révéler, par fluorescence, l'absence physique d'une partie du chromosome 15. Une sonde fluorescente est générée spécifiquement pour reconnaître le gène UBE3A. Avec un microscope, on pourra voir par fluorescence les chromosomes contenant le gène UBE3A (sonde rouge sur la photo du caryotype).

Si la sonde ne révèle qu'un point fluorescent, c'est que seulement une copie du gène est présente. A l'image du caryotype, il est encore impossible de savoir s'il s'agit du gène maternel ou paternel. Mais ce test confirme l'absence

du gène UBE3A sur un des deux chromosomes.

Il faudra donc réaliser d'autres tests pour connaître l'origine de cette anomalie et donc le handicap de l'individu.

c. Test de méthylation de l'ADN

Également appelé test PCR par méthylation (M-PCR), ce test est le plus sensible pour la détection du SA. Il permet d'identifier jusqu'à 80 % des patients atteints.

Ce test présente de nombreux avantages notamment dans sa facilité de conception et d'exécution ou sa sensibilité dans la détection de petites quantités d'ADN méthylés. Il faudra dans un premier temps procéder à la modification de l'ADN génomique par le bisulfite de sodium. Les cystines non méthylées vont subir une désamination et se transformer en uracile. Les cystines méthylées ne vont pas être transformées. Il sera donc, par la suite, possible de les différencier. Dans un second temps, l'ajout de deux amorces indépendantes va permettre l'amplification par PCR. Une des deux paires va s'hybrider à la version méthylée de la séquence modifiée au bisulfite, l'autre à la version non méthylée.

Suite à l'ajout d'enzyme de restriction et à leur capacité ou non à digérer l'ADN en fonction de leur état de méthylation, il sera possible de différencier l'allèle paternel du maternel.

La réalisation de la PCR comporte différentes étapes :

- Dénaturation grâce à l'action de la chaleur
- Hybridation des amorces spécifiques aux régions méthylées ou non méthylées
- Extension du brin complémentaire grâce à l'ADN polymérase

Après avoir réalisé une électrophorèse sur gel d'agarose, chaque brin d'ADN va être visible grâce à une coloration au bromure d'éthidium. (12,13)

Grâce aux méthylations, on pourra différencier le gène maternel du paternel et ainsi observer sur quel gène est présent l'anomalie génétique. Le gène maternel étant méthylé, l'enzyme de restriction ne pourra pas agir et on obtiendra un fragment maternel de grande taille. A l'inverse, le gène paternel n'étant pas méthylé, l'enzyme de restriction va pouvoir couper le brin d'ADN. On obtiendra donc des fragments d'ADN plus petits. On parle de l'empreinte parentale.

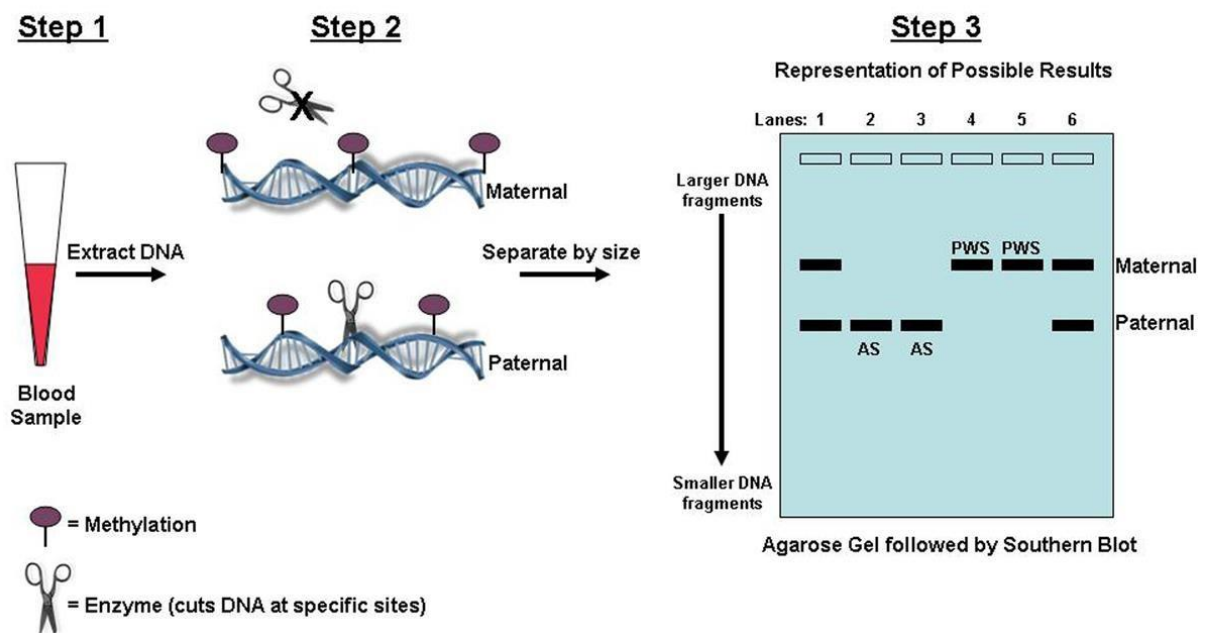


Figure 8 - Schéma des différentes étapes de la M-PCR dans le diagnostic du SA (14)

En (1) et (6) : ADN témoin chez un individu normal avec présence des fragments d'ADN maternel et paternel
 En (2) et (3) : Fragments d'ADN chez des personnes atteintes du SA ; absence des fragments d'ADN maternel
 En (4) et (5) : Fragments d'ADN chez des individus atteints du syndrome de Prader-Willi ; absence des fragments d'ADN paternel

Résumé des différentes étapes de la M-PCR :

- Prélèvement sanguin
- Extraction et isolement de l'ADN
- Ajout de bisulfite de sodium permettant la désamination des cytosines non méthylées
- Ajout d'amorces spécifiques capables de s'hybrider aux versions non méthylées et méthylées de l'ADN
- Ajout d'enzyme de restriction capable ou non de digérer l'ADN en fonction de l'état de méthylation

- Amplification des brins d'ADN et coloration par bromure d'éthidium

La différenciation des gènes maternels et paternels est possible grâce à leur état de méthylation respectif.

Une fois le SA découvert, il faut pratiquer de nouveaux tests pour identifier l'anomalie génétique causant le handicap. (10)

d. PCR

Ce test pourra nous éclairer sur la nature de l'anomalie. On pourra différencier une disomie uniparentale paternelle d'un défaut d'empreinte d'impression (méthylation incorrecte rendant le gène silencieux).

Pour réaliser ce test, il faudra un échantillon sanguin de l'enfant et un de chaque parent afin de pouvoir comparer les informations génétiques propres à chacun.

Si l'information génétique de l'enfant est la même que celle du père, alors le patient sera atteint du SA par disomie uniparental paternelle. Il résulte d'un évènement aléatoire où le chromosome du père va se dupliquer pour pallier l'absence du chromosome maternel.

A contrario, si l'information génétique de l'enfant correspond à celle de la mère et du père, comme chez un individu normal, on pourra dire que le SA de l'enfant est dû à un défaut de méthylation. Le gène UBE3A est présent mais des méthylations surnuméraires empêchent sa transcription. Dans ce cas-là, la mère peut subir de nouveaux tests génétiques pour savoir si elle est porteuse de cette mutation ou pas. Si c'est le cas, le risque qu'elle transmette ce handicap à un autre enfant est de 50 %.

e. Séquençage de UBE3A

Malgré ces différents tests, 20 %, des personnes souffrantes du SA, restent mal diagnostiquées.

Ce dernier test consiste à séquencer le gène UBE3A du patient. On pourra alors voir si l'enfant présente une mutation ponctuelle et aléatoire du gène UBE3A et être porteur du SA. Dans ce cas, le gène UBE3A maternel est présent mais une mutation empêche son expression en protéine, ce qui cause le SA.

f. Absence d'anomalie génétique

On rappelle que 10 % des personnes atteintes du SA ne présentent aucune de ces anomalies. Si elles sont toutes négatives, il sera d'autant plus difficile de confirmer le diagnostic comme étant celui du SA.

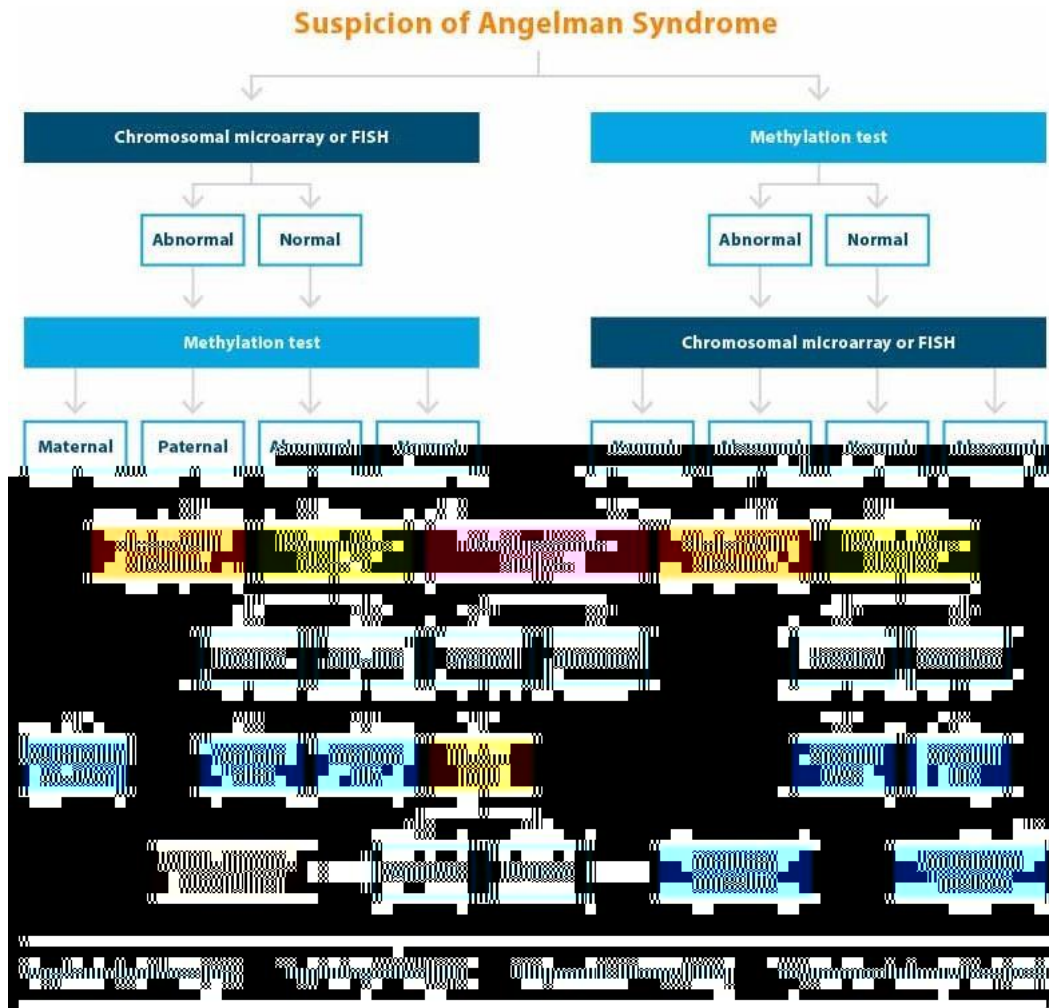


Figure 9 - Arbre décisionnel permettant de diagnostiquer le SA (15)

2. L'électroencéphalogramme (16)

Bien que les études décrivent différentes variétés d'anomalies de l'EEG chez les patients atteints du SA, il est, toutefois, possible d'en observer 3 traits caractéristiques. Ces caractéristiques sont observables, avant même l'apparition de manifestations cliniques, c'est à dire avant l'âge de 1 à 2 ans.

L'EEG est un outil déterminant pour aider au diagnostic précoce de la maladie. En effet, les caractéristiques de l'EEG tendent à diminuer avec l'âge et vont être plus difficiles à observer.

De plus, ces anomalies ne sont pas présentes en continue. C'est pourquoi il est important de réaliser plusieurs EEG si la clinique oriente fortement sur la découverte d'un SA.

Les scientifiques décrivent trois principaux « schémas types » dans le SA :

1 ^{er} schéma	<p>Présent chez l'enfant et l'adulte</p> <p>Schéma le plus fréquemment observé : observable chez 50 % des patients avant même que le diagnostic clinique du SA ne soit posé</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans les régions frontales : observation de cycles prolongés d'activité rythmique de 2 – 3 Hz de forte amplitude (200 à 500 microvolts) - Présence modérée de décharges épileptiformes interictales superposées en forme de pointes - Activité lente généralisée et prédominante par rapport à l'activité épileptiforme
2 ^{ème} schéma	<p>Souvent présent chez les moins de 12 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans les régions occipitales : observation d'une activité rythmique de 4 – 6 Hz de forte amplitude, pouvant atteindre les 200 microvolts - Activité généralisée, persistante, non associée à une somnolence - Absence d'effet de blocage par fermeture des yeux : caractéristique assez spécifique du SA <p>Dans un « schéma classique », ce genre d'onde est principalement présent chez les patients présentant une altération de la conscience, voire des personnes dans le coma. A l'inverse, chez les personnes atteintes du SA, ce type d'onde est signe de réactivité. De plus, ces ondes sont connues pour disparaître lors du sommeil alors qu'elles restent en alerte chez les personnes porteuses du SA.</p>
3 ^{ème} schéma	<p>Principalement retrouvé chez des jeunes enfants</p> <p>Anomalie facilitée par la fermeture des yeux</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans les régions postérieures : observation de pointes et d'ondes pointues mêlées à des composantes de 3 – 4 Hz d'amplitude élevée souvent supérieure à 200 microvolts

Tableau 2 - Description des 3 "schémas type" de l'EEG chez une personne porteuse du SA

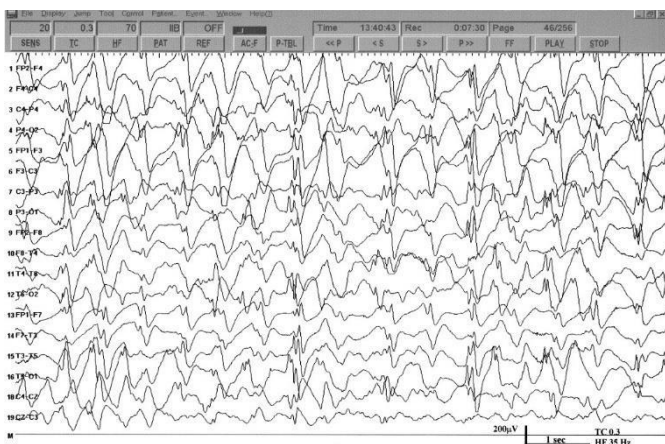


Figure 9- Image d'un EEG du schéma 1 (16)

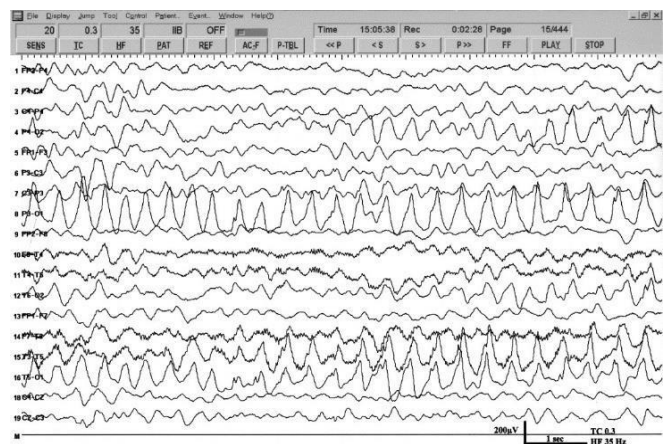


Figure 10 - Image d'un EEG du schéma 2 (16)

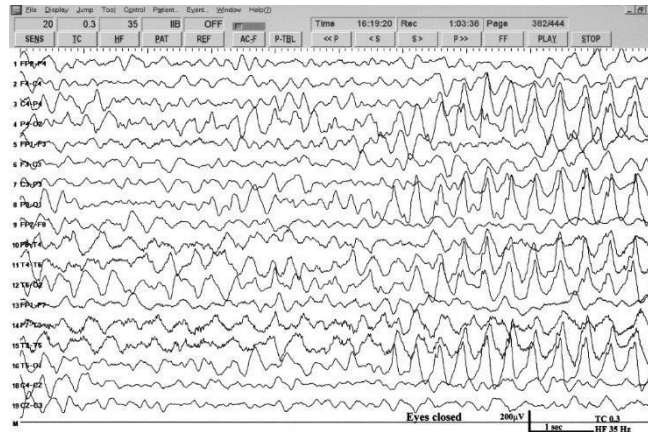


Figure 10 - Image d'un EGG du schéma 3 (16)

Aujourd'hui encore, peu de chercheurs se sont penchés sur la corrélation entre les résultats de l'EEG et le types d'anomalies génétiques du SA. Mais dans ces rares articles, on peut lire que les anomalies de l'EEG sont beaucoup plus présentes chez les patients porteurs d'une délétion que pour les autres anomalies génétiques.

Contrairement à beaucoup de handicap, les caractéristiques de l'EEG sont présentes lorsque le patient est éveillé mais également en état de veille, les yeux fermés. Même si le patient n'est pas épileptique, il aura un EEG ayant les mêmes caractéristiques qu'un patient épileptique.

e. Les signes cliniques (11,17)

Aujourd'hui encore, ce sont toujours les signes cliniques qui orientent vers un diagnostic du SA. Ce dernier va être ensuite confirmé par une analyse génétique.

Comme l'avait très bien décrit Harry Angelman, ces enfants présentent des troubles de l'apprentissage, des crises d'épilepsie, une ataxie, un langage très limité, une hypopigmentation des cheveux et des yeux, une dysmorphie faciale avec des yeux enfoncés, un menton proéminent, une large bouche avec une langue en protrusion, une microcéphalie et un occiput plat.

Grâce aux parents de personnes atteintes du SA et aux médecins qui les suivent, il a été possible d'élargir les données sur les signes cliniques et trouver de nouveaux points communs aux patients mais aussi de nouvelles différences au sein du handicap.

i. Phénotype comportemental

Comme dit précédemment, les patients atteints du SA sont des personnes enjouées, très sociables, au caractère joyeux, qui présentent une hyperexcitabilité. Ils n'ont pas de « limites sociables » ce qui fait que leur comportement n'est pas toujours adapté à notre société. Le changement est souvent compliqué pour eux. Ils ont besoin de repères fixes pour ne pas être perdus ou frustrés.

Avant d'être un syndrome, le patient est avant tout une personne. Et comme pour une personne neurotypique, le comportement du patient atteint du SA diffère d'un individu à l'autre en fonction de son anomalie génétique, de son sexe mais aussi de son environnement. Chacun évolue différemment, à son rythme et en fonction de son environnement.

Les enfants restent des enfants très agités et plein d'impulsivité. Cependant ces traits de caractères tendent à diminuer avec l'âge. En vieillissant, les adolescents puis adultes ont tendance à se calmer, à stabiliser de plus en plus leurs membres, à pouvoir rester plus longtemps assis et plus longtemps concentrés.

Petits, ils n'ont pas forcément conscience des dangers qui peuvent les entourer, mais comme pour l'hyperactivité, cette reconnaissance altérée du danger a tendance à s'estomper et l'adulte fera plus attention à ce qui l'entoure.

Presque tous, on ne sait expliquer pourquoi, ont une attirance pour l'eau et beaucoup une attraction pour les trains ou tramways. Ils peuvent avoir un comportement obsessionnel compulsif et des comportements alimentaires anormaux. Les personnes Angelman ont généralement toujours quelque chose en bouche, que ce soit leurs peluches, jouets, ou autres objets du quotidien.

ii. Langage

Peu nombreux sont ceux qui pourront s'exprimer oralement de manière intelligible et lorsque cela est possible, l'expression se limite généralement à moins d'une dizaine de mots. Bien que cette absence de parole soit omniprésente dans ce handicap, l'individu a une volonté de communiquer et saura se faire comprendre au travers de photos, pictogrammes, mimiques, ou encore avec le langage des signes pour certains. *A contrario*, sa compréhension réceptive du langage oral semble être beaucoup plus importante, d'autant plus si on utilise un langage simple et fonctionnel.

Pour contrer cette limite d'apprentissage et la difficulté de communication, il sera préférable d'habituer l'enfant le plus tôt possible à un mode de communication. On peut par exemple

organiser avec lui un calendrier et lui expliquer tous les matins sa journée, trouver avec l'enfant un langage adapté qu'il arrivera plus ou moins à reproduire. Il faut de la patience et répéter constamment les gestes ou habitudes pour que l'enfant puisse, plus âgé, espérer communiquer à sa manière avec l'entourage.

iii. Signes physiques (11)

Beaucoup des personnes atteintes du SA ont des signes crânio-faciaux assez typiques, qui s'accroissent avec l'âge. Leur nez est pointu, ils ont une microcéphalie et une tête aplatie sur l'arrière, due à une suture précoce de la suture coronale, un prognathisme mandibulaire, une bouche large et souriante avec les dents écartées. Ce sont des personnes ayant généralement une hypersialorrhée, ils ont en plus du mal à avaler leur salive du fait de la position basse et antérieure de leur langue.

Il n'est pas rare que ce soit des personnes avec la peau très pâle, les cheveux et yeux clairs, en comparaison avec le reste de leur famille. On parle d'hypopigmentation. Cette caractéristique s'explique par le fait que lors de la délétion de la région 15q11-q13, le gène *OCA2* peut être englobé et ainsi subir cette délétion. Or ce gène est responsable du contrôle de la synthèse de la mélanine, et est donc essentiel à la coloration des yeux ou de la peau.(18)

iv. Démarche et mouvements

On considère que 10% des personnes atteintes ne marcheront pas et seront dépendantes de leurs fauteuils quand d'autres auront besoin d'aide pour les longs déplacements.

La marche chez les personnes atteintes du SA est une démarche dite ataxique. La coordination motrice et l'équilibre sont perturbés. De ce fait, les personnes atteintes du SA ont souvent tendance à marcher dans la précipitation, les bras écartés. Ils ont, plus précisément, une rotation interne des membres inférieurs en extension, les coudes sont fléchis et les poignets en supination. Leur équilibre étant plus difficile à trouver, leur base de sustentation est élargie. Leur transfert de poids du corps est latéral d'où une impression de bascule à la marche.

Leurs mouvements manquent de sélectivité motrice, les réflexes sont diminués, les muscles vont rester plus contractés que chez une personne lambda ce qui induit souvent des rétractions des tendons tant au niveau des membres supérieurs qu'inférieurs d'où l'importance d'un suivi en kinésithérapie.

Pour compenser leur mauvais contrôle des mouvements dû à un dysfonctionnement cérébelleux, les individus présentent une rigidité articulaire.

Ce sont des enfants et adultes sujets aux scolioses à cause d'une hypotonie du tronc associée à une hypertonie distale. Il est donc important de contrôler l'état du dos régulièrement.

v. Trouble du sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients atteints du SA. Rares sont ceux qui font des nuits complètes. Ces troubles représentent un problème majeur pour le patient mais aussi pour son entourage. Le moment du coucher peut devenir un moment angoissant pour la famille. Ce trouble peut entraîner un isolement social de la famille, de la fatigue constante et une irritabilité permanente.

Selon différentes études, les troubles du sommeil sont présents chez 50 à 90% des patients porteurs du SA. Ces patients présentent des difficultés d'endormissement mais aussi plusieurs réveils nocturnes par nuit. Leur temps de sommeil est alors réduit et empathie sur la journée.

Malgré ces problèmes de sommeil, les patients atteints du SA restent de petits dormeurs. Ils n'ont en moyenne besoin que de 5 à 6 heures de sommeil par nuit.

vi. Epilepsie

Quasiment tous sont épileptiques. L'épilepsie représente un facteur clé pour la confirmation du diagnostic.

Qu'est-ce que l'épilepsie ? (19)

L'épilepsie regroupe l'ensemble des crises épileptiques. Elles ont un aspect imprévisible et soudain. Une crise d'épilepsie est une décharge électrique brutale et réversible des cellules nerveuses du cortex cérébral. Les crises peuvent être généralisées ou partielles.

Il existe différentes crises : (20,21)

- Les crises atoniques : l'individu va alors perdre connaissance et chuter, il sera tout mou
- Les absences : on aura une perte de contact très brève avec l'entourage, elles peuvent être atypiques si elles sont additionnées de secousses musculaires, d'un raidissement du corps et parfois de chutes

- Les crises myocloniques : ce sont des secousses musculaires brutales, rythmées, l'individu ne perd pas connaissance. Les muscles vont se contracter brutalement par décharges électriques ou sursauts.
- Les crises tonico-classiques : elles peuvent être générales ou uni-latérales. On aura, ici, un individu qui va perdre connaissance et qui aura des secousses musculaires rapides et violentes. Elles peuvent parfois être additionnées de fièvre, d'une révulsion oculaire, c'est-à-dire une élévation des paupières et des globes oculaires. On parle ici, d'état de grand mal.

La plupart sont traités par antiépileptiques. Les crises sont plus ou moins puissantes et répétitives suivant les individus. Les premières crises apparaissent généralement avant même le diagnostic de la maladie, mais certains ne développeront une épilepsie que vers 7 – 8 ans. Adultes, les crises d'épilepsies seront moins fréquentes et moins graves. Dans la littérature, aucun cas d'aggravation des crises épileptiques n'a été rapporté. Les crises peuvent, toutefois, ne pas s'améliorer mais ce sont les facteurs de déclenchements ou le type de crise qui seront alors différents.

On parle de syndrome épileptique, c'est-à-dire de l'ensemble des crises d'épilepsie, d'éléments de l'électroencéphalogramme particuliers à quoi on associe le contexte clinique.

f. Impact sur la vie quotidienne

Ce handicap empêche la personne d'être indépendante, elle aura en permanence besoin d'aide du lever au coucher et cela pour presque toutes les activités de la vie quotidienne. Mais avec des apprentissages adaptés, elle pourra être partie prenante de cette vie et y participera à sa façon.

Jusqu'à maintenant, sauf très jeunes, et avec une aide permanente, l'école était difficile d'accès pour les enfants ayant un SA. Mais depuis 1 ou 2 ans, un certain nombre d'entre eux vont à l'école et poursuivent une scolarité avec des exercices adaptés avec les autres enfants de la classe. Cette inclusion est bénéfique pour tous.

Le cas précédant n'étant pas toujours possible, de 6 à 20 ans, les personnes porteuses du SA peuvent être accueillies en structures spécialisées comme par exemple des instituts médicoéducatifs (IME). A partir de 20 ans, ils pourront être orientés vers des maisons ou foyers d'accueils. Encadré comme il faut, le jeune pourra développer des capacités cognitives plus facilement et adaptées à lui. Des prises en charge pluridisciplinaires leurs seront proposées lors d'un projet individualisé d'accompagnement.

Attention, ces structures ont un nombre de places limité, il faut anticiper l'entrée car la liste d'attente peut être longue. Il existe un réel manque de place que ce soit en « structure enfant ou adulte » et cela pose un réel problème aux familles.

g. Prise en charge et traitement actuels

Aujourd'hui, nous ne sommes pas encore en mesure de soigner le SA. Tous les traitements mis en place vont être symptomatiques et permettre de faciliter la vie quotidienne. Cette prise en charge doit être pluridisciplinaire et personnalisée. Plus elle sera mise en place tôt et plus il sera facile d'obtenir des progrès de la part du patient.

Il existe de nombreuses façons de procéder mais pas de « chemin type » à suivre. De nombreux professionnels peuvent être acteurs dans le handicap : on parlera ici du rôle des neuropédiatres, neurologues, kinésithérapeutes, orthophonistes et ergothérapeutes.

i. Epilepsie

L'épilepsie est présente chez 90% des personnes. Toutefois son intensité, sa fréquence et sa régularité varient d'un individu à l'autre. L'épilepsie sera plus marquée chez les personnes ayant une micro-délétion du 15q11q13.

Comme vu précédemment, les crises apparaissent généralement vers l'âge de 18 à 24 mois et ont tendance à se stabiliser vers l'âge 10 ans.

Les traitements vont permettre de potentialiser la transmission GABAergique par inhibition des GABA transaminase.

1. Traitements des crises

Les traitements des crises épileptiques vont être utilisés lorsque ces dernières durent au moins 5 minutes ou qu'elles se répètent plusieurs fois dans les 15 minutes. On utilise le Midazolam (Buccolam®) ou Diazépam (Valium®). Ce sont des benzodiazépines faisant parties de la famille des psycholeptiques.

a. Midazolam (Buccolam®) (22,23)

Le buccolam® est un « traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans). Il ne doit être utilisé par les parents/accompagnants que lorsqu'un diagnostic d'épilepsie a été posé.

Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation. »

C'est un anticonvulsivant. Il peut aussi entraîner des effets sédatifs, hypnotiques, anxiolytiques et myorelaxants.

La dose d'urgence est calculée en fonction de l'âge de la personne :

- De 3 à 6 mois (en milieu hospitalier en vue du risque de dépression respiratoire), on administre 2,5 mg de la solution
- Pour les personnes d'âge supérieur à 6 mois et inférieur à 1 an, on administre 2,5 mg de Midazolam
- Pour les personnes d'âge supérieur ou égal à 1 an et inférieur à 5 ans, on administre 5 mg de Midazolam
- Pour les personnes d'âge supérieur ou égal à 5 ans et inférieur à 10 ans, on administre 7,5 mg de Midazolam
- Pour les personnes entre 10 et 18 ans, on administre 10 mg de Midazolam

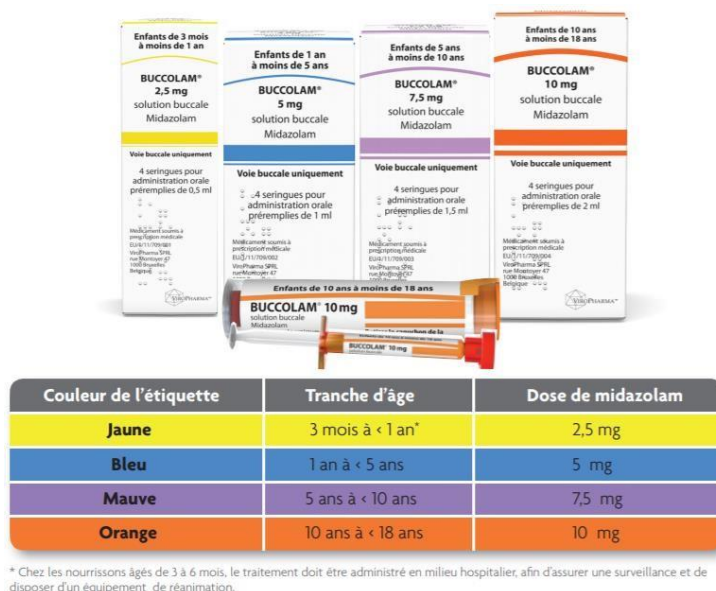


Figure 11 - Correspondance de la dose de Buccolam® à administrer en fonction de l'âge (9)

Une seule dose ne peut être administrée à la fois, sauf après avis médical. Si la crise ne cesse pas, il est nécessaire d'appeler les urgences pour une prise en charge hospitalière.

Le Buccolam® est administré par voie orale. Pour éviter tout risque de fausse route, la dose doit être administrée lentement et entre la gencive et la joue grâce à une seringue.


Cette solution ne doit en aucun cas être donnée chez les personnes souffrant d'insuffisance respiratoire sévère ou d'apnée du sommeil car la molécule peut exacerber une dépression respiratoire. Chez l'insuffisant hépatique, la clairance de la molécule va être diminuée et donc entraîner une augmentation de la demi-vie terminale, ce qui augmentera la puissance et la


longévité des effets cliniques et indésirables. C'est pourquoi l'insuffisance hépatique représente une contre-indication à son administration.


Le Midazolam est métabolisé par le CYP3A4. Les inducteurs du CYP3A4 pourront donc diminuer les concentrations plasmatiques. Inversement les inhibiteurs du CYP3A4 vont augmenter ses concentrations plasmatiques. Une adaptation des doses et une surveillance des signes cliniques seront donc nécessaires dans cette situation.


Ce médicament peut entraîner un risque de somnolence, une diminution de la conscience, ou une dépression respiratoire. Dans de rares cas, les fonctions cardiaques peuvent être touchées. Dans ce cas, le midazolam peut entraîner des bradycardies, arrêts cardiaques ou encore des vasodilatations.


Guide par étapes pour l'administration de BUCCOLAM® (midazolam, solution buccale)


Etape 1

 En cas de crise convulsive, il est important de laisser le corps de l'enfant bouger librement ; ne tentez pas d'empêcher ses mouvements. Sauf en cas de danger immédiat, ne déplacez pas l'enfant pendant la crise. En présence d'autres personnes, préservez le calme et l'espace autour de l'enfant. Expliquez qu'il présente une crise convulsive.


Etape 2

 Prenez un tube en plastique, brisez la bague d'invulnérabilité et sortez la seringue de BUCCOLAM®.

Etape 3

 Avant utilisation, retirez et éliminez le capuchon rouge de la seringue pour éviter tout risque d'étouffement. Ne fixez pas d'aiguille sur la seringue pour l'administration orale. BUCCOLAM® ne doit pas être injecté par voie intraveineuse. Chaque seringue pour administration orale préremplie contient la dose exacte que vous devez administrer pour UN traitement.

Etape 4

 Pour administrer BUCCOLAM®, protégez la tête de l'enfant en la reposant sur un objet souple. Si l'enfant est assis, vous pouvez poser sa tête contre vous ; les mains libres, l'administration de BUCCOLAM® est plus facile.

Etape 5

 Tirez doucement la joue de l'enfant. Insérez l'extrémité de la seringue sur le côté de sa bouche, entre la gencive et la joue (dans la cavité buccale). Inclinez la seringue pour garantir l'insertion de son extrémité à l'intérieur de la cavité buccale.

Etape 6

 Appuyez lentement sur le piston de la seringue pour délivrer lentement la dose complète de médicament dans l'espace entre la gencive et la joue. BUCCOLAM® doit rester entre la gencive et la joue et veillez à ce que le produit ne ressorte pas de la bouche. Si nécessaire, administrez lentement la moitié de la dose d'un côté de la bouche, puis l'autre moitié de l'autre côté.

Etape 7

 Conservez la seringue vide dans le tube en plastique, car vous pourriez avoir besoin de la montrer à un professionnel de santé afin qu'il sache quelle dose le patient a reçu. Notez l'heure d'administration de BUCCOLAM® et la durée de la crise convulsive dans le carnet patient. Surveillez les symptômes spécifiques, comme par exemple, une modification du rythme respiratoire. Après l'administration de BUCCOLAM®, afin d'éviter tout risque d'étouffement, il est important de ne pas toucher la bouche de l'enfant, et de ne rien y introduire (y compris de l'eau ou un médicament antiépileptique).


Etape 8

 Installez l'enfant en position confortable. Si ce n'est déjà fait, desserrez les vêtements au niveau de la ceinture et du col. Restez calmement auprès de l'enfant jusqu'à l'arrêt total de la crise. Il est possible qu'il se sente fatigué, confus ou gêné. Rassurez le pendant son temps de repos.

Figure 12 - Guide par étapes pour l'administration de Buccolam (24)

b. Diazépam (Valium®)

En cas de crise d'épilepsie, le diazépam est administré sous forme d'un gel rectal. Il va permettre en urgence de contrôler la crise chez l'enfant et l'adulte. On le retrouve également prescrit pour diminuer les crises d'angoisse ou delirium tremens (par voie orale).

La dose délivrée est calculée en fonction du poids du patient mais aussi de la situation clinique.

- De 2 à 5 ans, la dose recommandée sera de 0,5 mg/kg
- De 6 à 11 ans, la dose recommandée sera de 0,3 mg/kg
- A partir de 12 ans, la dose recommandée sera de 0,2 mg/kg

2 à 5 ans 0,5 mg / kg		6 - 11 ans 0,3 mg / kg		12 ans et plus 0,2 mg / kg	
poids (kg)	Dose (mg)	poids (kg)	Dose (mg)	poids (kg)	Dose (mg)
6 à 10	5	10 à 16	5	14 à 25	5
11 à 15	7,5	17 au 25	7,5	26 à 37	7,5
16 à 20	dix	26 à 33	dix	38 à 50	dix
21 à 25	12,5	34 à 41	12,5	51 à 62	12,5
26 à 30	15	42 à 50	15	63 à 75	15
31 à 35	17,5	51 à 58	17,5	76 à 87	17,5
36 à 44	20	59 à 74	20	88 à 111	20

Figure 13 - Tableau des correspondances de la dose à administrer de Valium en fonction du poids (25)

Dans une même journée, il est possible d'administrer une deuxième fois du diazépam. Les 2 doses doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Comme pour le midazolam, le diazépam peut entraîner des somnolences ou une ataxie. On retrouve également des cas d'hypoventilation ou d'éruptions cutanées.

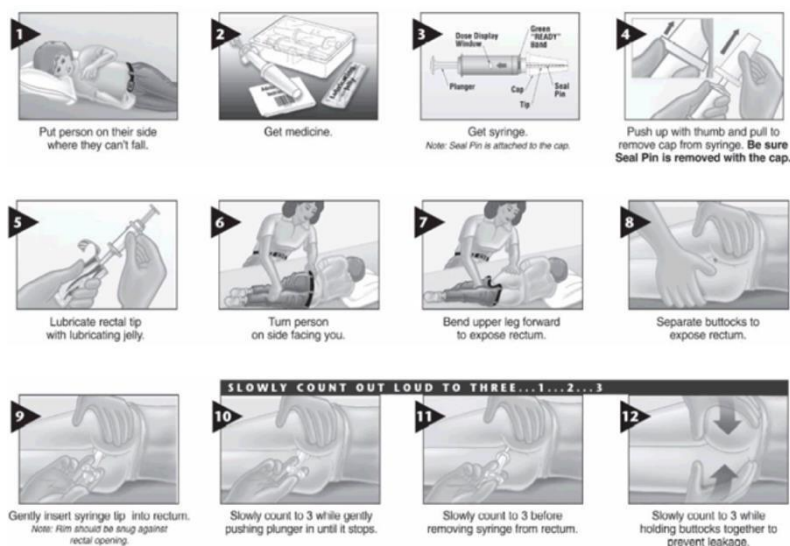


Figure 14 - Guide par étapes pour l'administration du Valium (25)

2. Principaux traitements de fonds

C'est un traitement mis en place après les premières crises d'épilepsie. Ce sont des traitements à prendre au long court qui demandent parfois des adaptations posologiques. Le choix de la ou des molécules se fera sous contrôle médical, et sera proposée en fonction de l'âge de l'enfant et du type de crise.

Le traitement devra être pris à heure fixe. Il est important de respecter les doses, la bonne observance est un élément clé dans le contrôle des crises d'épilepsie.

Parmi ces médicaments, on peut citer le :

- Valproate de sodium (Dépakine®, Micropakine®)
- Clobazam (Urbanyl®)
- Clonazépam (Rivotril®)
- Diazépam (Valium®)
- Lévétiracétam (Keppra®)
- Lamotrigine (Lamictal®)
- Ethosuximide (Zarontin®)
- Gabapentine (Neurontin®)

La description des molécules se trouve en annexe.

3. Autre alternative : le régime cétogène (26,27)

a. Principes et mécanismes du régime

Le corps médical peut choisir de mettre en place ce régime lorsque les crises d'épilepsie sont résistantes aux traitements pharmacologiques. Le régime cétogène permet de diminuer les crises de plus de 50% pour environ 40% des enfants et de les supprimer à 90% ou complètement dans 7 à 15 % des cas. (28)

L'instauration de ce régime impose :

- Une visite initiale, toujours nécessaire avec un neuropédiatre, le diététicien et la famille, afin d'informer, et d'évaluer la faisabilité et l'adhésion de la famille.
- Une introduction du régime en milieu hospitalier, en raison du risque d'hypoglycémie initiale consécutif à la baisse brutale des apports glucidiques, et du risque de vomissements initiaux. Une cétose peut être obtenue à partir de 24 heures, et doit être mesurée de façon quotidienne initialement. Une comptabilité des crises sur un agenda est demandée afin d'évaluer l'efficacité du régime.
- Une éducation complète diététique mais également technique de la famille et de l'entourage

Le régime ou diète cétogène consiste à réduire drastiquement la portion de glucides ingérée. Une alimentation dite normale comporte 50 % de glucides, 30 % de lipides et 20 % de protéines alors qu'une alimentation cétogène comporte 80 % de lipides, 15 % de protéines et seulement 5% de glucides. Le but du régime cétogène est donc de réduire au maximum les apports glucidiques, pour utiliser les graisses comme apport calorique principal. En coupant l'organisme de sa source première d'énergie, les effets de cette diète se rapprochent du jeûne forçant le corps à utiliser les graisses comme source primaire d'énergie à la place du glucose. Le taux de sucre sanguin diminue beaucoup, pour atteindre pratiquement l'hypoglycémie. Après une période pouvant aller d'un jour à trois mois, le corps atteint l'état de cétose et produit donc des corps cétoniques. Cette production va entraîner un état de cétose voire d'acidose s'il y a une accumulation. (29)

Les corps cétoniques sont au nombre de trois :

- l'acétone qui est éliminée au niveau pulmonaire et qui donne mauvaise haleine,
- l'acétoacétate,
- le β -hydroxybutyrate

Le cerveau n'étant pas capable, au contraire des muscles, d'utiliser directement l'énergie des graisses via la lipolyse, il peut se nourrir des corps cétoniques pour subvenir à ses besoins énergétiques.

Les modifications métaboliques de ce régime ont été largement étudiées. La diminution massive de glucides et l'augmentation de l'apport de lipides diminuent la voie de la glycolyse et stimulent la voie de la β -oxydation des acides gras, qui alimentent alors le cycle de Krebs par la formation d'acétyl-CoA.

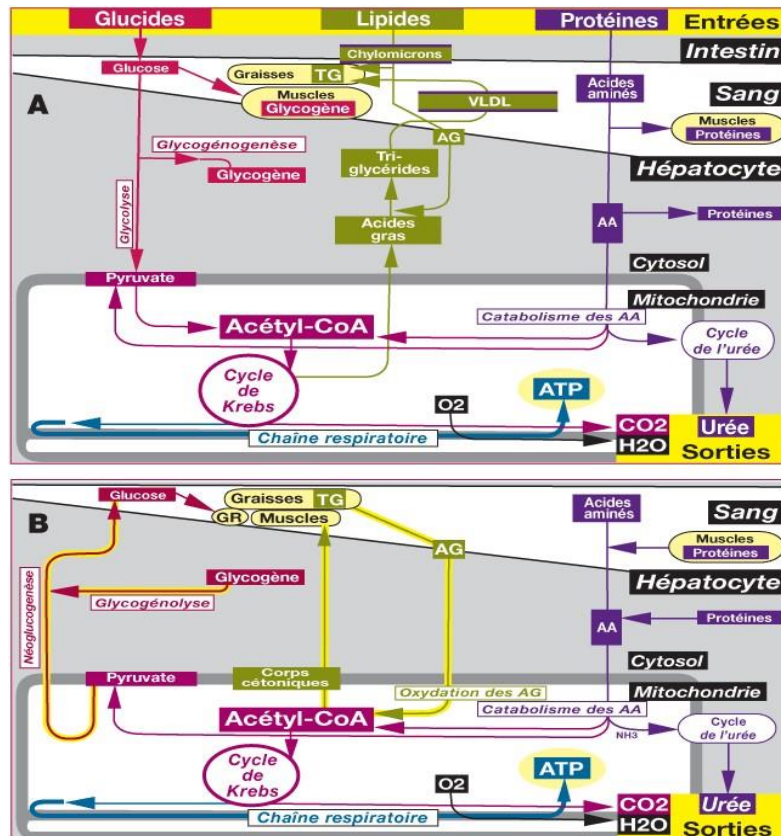


Figure 15 - En A : voies métaboliques lors d'une alimentation normale. En B : voies métaboliques lors d'un régime cétogène (27)

Les corps cétoniques produits en grande quantité dans le foie pénètrent dans les cellules des différents tissus, y compris le système nerveux central, où ils alimentent le cycle de Krebs avec la production d'ATP.

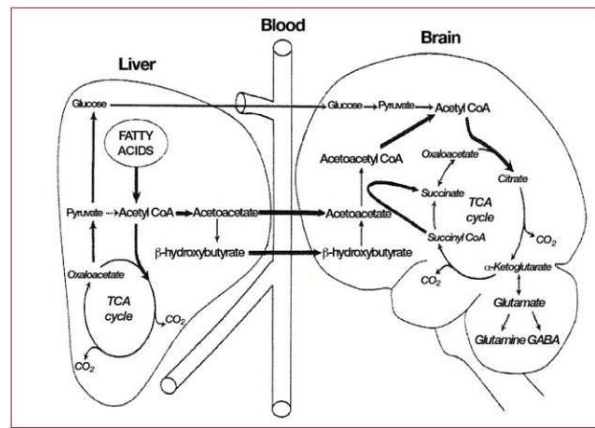


Figure 16 - Métabolisme cellulaire (foie, cerveau) (30)

Au niveau du foie, on a une oxydation des AG dans la mitochondrie qui entraine la production d'acétyl-coA. L'accumulation d'acétyl-coA entraîne la synthèse de corps cétoniques, l'acétoacétate et beta hydroxybutyrate. Ces derniers vont entrer dans la circulation sanguine, passer la barrière hémato-encéphalique, se transformer en acétyl-coA puis entrer dans le cycle de krebs. On aura alors production d'ATP, principale source d'énergie pour le cerveau. L'ATP produit entraîne une ouverture des canaux potassiques qui vont entraîner une hyperpolarisation de la membrane neuronale. Cela est à l'origine d'une diminution de l'excitabilité électrique et donc d'une augmentation du seuil épileptogène.

En résumé, **les corps cétoènes vont passer dans le sang puis passer la BHE et servir de principale source d'énergie pour le cerveau.** Ils auraient un effet direct stabilisant de la membrane cellulaire au niveau du SNC.

En effet, une forte concentration en glutamate dans le cerveau entraînerait une sensibilité aux crises d'épilepsies. En favorisant la formation de GABA, on obtiendrait une augmentation du seuil épileptogène. Ces affirmations sont toutefois controversées car des études récemment menées ont démontré que la forte concentration en GABA entrainerait également la survenue des crises. (30)

b. Les différents régimes possibles

Il existe 3 types de diètes cétoènes :

Le régime classique : la portion entre lipides et non lipides sera fixée et devra être identique pour tous les repas. Il y a nécessité de peser les aliments pour respecter les portions et certains aliments devront disparaître de l'alimentation (pain, pâtes, riz). Attention certains produits ou médicaments peuvent contenir des sucres cachés. Il faudra être méticuleux sur la composition de tous les aliments et médicaments

Le régime Atkins modifié : ce régime va apporter une portion très restrictive de glucides, en revanche, il ne sera pas utile de peser les portions de lipides et protéines. Toutefois, attention de ne pas tomber dans un régime trop riche en protéines car ces derniers pourraient être délétères pour les reins.

Le régime à faible index glycémique : ce régime, moins drastique que les 2 précédents, permet l'apport faible et limité d'aliments à index glycémique bas. Cet apport permettra tout de même d'induire une cétose et le régime sera donc plus facile à suivre.

c. Les limites du régime

Le régime cétogène ne peut pas être proposé à tous les patients pharmaco-résistants. Ce régime est contre-indiqué chez les personnes ayant des anomalies de l'oxydation des acides gras, un déficit de la néoglucogenèse ou de la cétogenèse, le syndrome du QT long, un déficit en pyruvate-carboxylase, une insuffisance hépatocellulaire, chez les diabétiques, personnes souffrant d'affections cardiaques, de troubles lipidiques ou d'affections cérébro-vasculaires.

d. Le suivi

Suite à l'initiation et à l'instauration du régime, une surveillance sera effectuée tous les mois puis tous les trimestres. L'efficacité du traitement peut être très rapide et la diminution des crises peut être constatée au bout de seulement quelques jours ou alors plus tardivement après trois mois de régime.

On pourra, dans le temps, réévaluer le régime en fonction du poids du patient et de sa satiété. Le but espéré est d'obtenir un résultat optimal sur la tolérance et l'efficacité du régime ainsi que sur l'éveil du patient.

L'évaluation de la cétonurie, à l'aide de bandelettes urinaires, va nous permettre de vérifier la production des corps cétoniques. Des bilans lipidiques, de la fonction hépatique et pancréatique sont régulièrement réalisés.

S'il est efficace, ce régime peut être suivi pendant 2 ans voire plus mais avec un avis et un suivi médical très rapproché. En effet dès le 3ème mois, pour éviter toutes carences, le patient devra être supplémenté en vitamines et en oligoéléments.

D'autre part, les reins devront être surveillés par échographie car ce régime peut entraîner des lithiases rénales. On propose alors systématiquement une prise supplémentaire de citrate de potassium pour alcaliniser les urines.

4. Complications

Elles sont principalement dues aux carences en vitamines, calcium et oligoéléments mis en jeu lors de la croissance staturale, les fractures et les carences martiales. Pour pallier à ces carences, le patient sera le plus souvent supplémenté de compléments vitaminiques comme cité précédemment.

On peut, chez certains patients, observer des modifications lipidiques, ces dernières sont réversibles à l'arrêt du régime. Le risque d'athérosclérose n'est pas augmenté, même chez les patients traités sur du long terme.

ii. Troubles du comportement

On peut faire appel à des psychomotriciens pour essayer de diminuer l'hyperactivité et maintenir l'attention. Ils vont agir sur les troubles physiques d'origine neurologique. Grâce aux psychomotriciens, le patient va améliorer la coordination de ses mouvements, ses gestes seront plus précis. Il pourra, par exemple, acquérir l'utilisation de la pince.

Les enfants devront être stimulés sous la forme de jeu. Chaque activité devra être assez courte car la personne a tendance à se lasser rapidement, sa capacité de concentration restant limitée. Au fur et à mesure la durée des séances d'apprentissage pourra augmenter, mais les activités, au sein de cette séance, resteront courtes. Une séance pourra facilement durer une heure, mais chaque activité se limitera souvent à une dizaine de minutes, il faudra donc prévoir un certain nombre d'exercices variés durant cette séance.

Cette stimulation devra aussi se poursuivre à l'âge adulte, pour éviter l'ennui car il peut engendrer des troubles du comportement ou la dépression.

Ce sont des patients curieux de base qui iront volontiers à la découverte de nouvelles activités.

Pour calmer le comportement inapproprié ou de défi que peut parfois avoir la personne, des aidants ou personnes de l'entourage proposent un retour au calme. C'est-à-dire qu'ils vont chercher à ramener la personne agitée dans un lieu calme, sans bruit, de sortir la personne en extérieur (balade ou autre activité) afin de stopper la situation d'énervement et de faire une réelle coupure pour faire disparaître sa frustration.

iii. Troubles du sommeil (31)

Comme dit précédemment, la plupart des patients atteints du SA ont des troubles du sommeil. Ce trouble peut se caractériser de différentes manières. Quand certains seront presque incapables de dormir seul, d'autres auront uniquement des problèmes d'endormissement ou

de réveils nocturnes. Certains ne vont avoir besoin que de quelques heures de sommeil par nuit, quand d'autres dormiront plus facilement.

Plusieurs études ont prouvé que ce trouble du sommeil résultait d'un trouble du rythme circadien.

Dans un premier temps, il sera important d'éliminer les causes extérieures empêchant le sommeil. Il faudra vérifier que la personne n'ait pas de douleurs quelconques : reflux gastroœsophagien (RGO), douleurs dentaires, douleurs posturales, maladies (otite, rhinite), ou alors qu'elle ne fasse pas de crises convulsives la nuit : on peut les repérer par des cris inhabituels, des agitations nocturnes ou mouvements anormaux.

Une fois les causes extérieures éliminées, il faut s'intéresser au contexte environnemental. La personne fait-elle des siestes dans la journée ? L'emploi du temps est-il bouleversé ? Où dort-elle ? Le temps de trajet est-il long ? Est-elle dans l'obscurité totale au moment du coucher ? Y a-t-il du bruit près de sa chambre ? Est-elle gênée par une protection mouillée ? L'énurésie peut durer un certain nombre d'année et une protection inadaptée ou des draps trempés peuvent nuire à son sommeil. Toutes ses informations peuvent rentrer en compte et venir perturber le sommeil de l'individu.

1. Différentes catégories du trouble du sommeil

On peut distinguer 3 catégories de trouble du sommeil :

- Le trouble de l'organisation veille-sommeil (TOVS)
- Les troubles de l'endormissement (TE)
- Les réveils nocturnes (RN)

Il est important d'essayer d'imposer une heure de coucher identique tous les soirs. Un retour au calme est souvent nécessaire avant le coucher, il ne faut en aucun cas exciter l'enfant.

TOVS	<p>Le cycle de la personne peut être perturbé. En effet, d'après une étude, une diminution de la sécrétion de la mélatonine est observée chez les personnes atteintes du SA.</p> <p>L'organisation de la journée peut compter un nombre trop important de sieste et donc perturber le sommeil nocturne. On parle de décalage des phases.</p>
TE	<p>Comme chez certains enfants, ceux porteurs du SA ont peur de la séparation. La nuit est un moment de solitude. Or, puisque la personne atteinte du SA est très dépendante, elle aura du mal à prendre de la distance sur cette « solitude ». Pour essayer de palier à cette angoisse, il sera important d'instaurer une heure de coucher fixe, un retour au calme dans la soirée. On peut lui expliquer, via un calendrier ou des pictogrammes par exemple, qu'il est l'heure d'aller au lit et que demain commence une nouvelle journée. On peut lui laisser des repères dans sa chambre comme des jouets non bruyants qu'il aime bien ou encore une veilleuse. Les aidants doivent être rassurants mais fermes et ne doivent pas s'éterniser, au risque de devoir suivre le même rituel s'il y a un réveil nocturne.</p>
RN	<p>Souvent en rapport avec l'endormissement, ils peuvent se répéter à chaque nouveau cycle de sommeil (60 à 90 minutes).</p> <p>Les RN sont souvent source d'angoisses et de désorientations pour la personne.</p> <p>C'est en améliorant la phase d'endormissement qu'on pourra diminuer les RN. Deux possibilités s'offrent aux aidants, bien qu'il n'y ait pas de méthode type et simple :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aller rapidement rendormir la personne tout en étant rassurant et bref - Laisser l'enfant seul, en créant un environnement favorable, afin qu'il se rendorme seul et rassuré

Tableau 3 - Description des 3 catégories des troubles du sommeil

Les troubles du sommeil peuvent être aussi angoissants pour les personnes atteintes du SA que pour les aidants. En effet, ces derniers peuvent rapidement présenter des signes de fatigue, d'épuisement ou d'anxiété. Ces signes vont se répercuter sur l'humeur diurne puis limiter la patience et la tolérance que les parents ont envers leur enfant.

Néanmoins, les heures de sommeil tendent à augmenter avec l'âge. Bien que l'adulte soit toujours perturbé par un changement de lieu ou de programme, les heures de sommeil semblent de meilleure qualité en vieillissant.

Toujours sous la surveillance d'un suivi médical, des médicaments peuvent être prescrits pour aider l'enfant à s'endormir. Mais ils sont peu utilisés puisque prescrits principalement si la personne présente des troubles du comportement dans la journée. Leur efficacité sur le sommeil fera finalement parti des effets secondaires que donnent les médicaments.

On préférera prescrire de la mélatonine, autrement appelé l'hormone du sommeil, plus sure à utiliser. Elle va permettre de faciliter le sommeil et d'en améliorer la qualité.

2. La mélatonine

Communément appelé « hormone du sommeil », la mélatonine est principalement sécrétée par la glande pinéale. Elle présente une variation circadienne marquée, régie par le stimulateur circadien central situé dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus.

On remarque que chez les patients atteints du SA, les taux sérique de mélatonine sont bien inférieurs au taux présent chez des personnes non atteintes.

En 2012, l'équipe japonaise de Y.Takaesu et al. s'est penchée sur le taux sérique de mélatonine sécrété durant toute la journée chez des patients atteints du SA et dans un groupe témoin. (32)

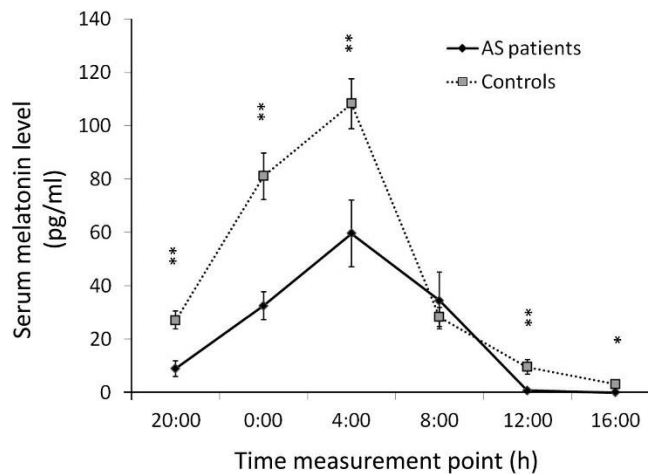


Figure 17 – Quantité de mélatonine sécrétée au cours d'une journée chez des personnes porteuses du SA et neurotypiques (12)

Au vu de ce graphique, on peut nettement voir que le taux de mélatonine est moins important chez les personnes porteuses du SA que dans le groupe témoin.

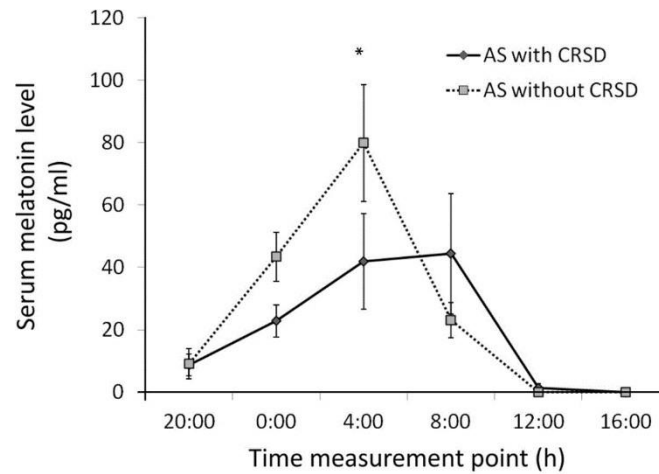


Figure 18 - Quantité de mélatonine sécrétée sur une journée chez des personnes porteuses du SA avec ou sans troubles du sommeil (12)

Ce deuxième graphique permet de comparer le taux sérique de mélatonine chez les patients atteints du SA avec un trouble du rythme circadien (trait plein) et sans ce trouble du rythme (trait en pointillé).

On peut donc constater que chez les personnes ne présentant pas de troubles du sommeil, le taux de sécrétion de mélatonine reste faible en comparaison à celui d'une personne ne présentant pas le SA. Cependant le rythme de sécrétion de l'hormone sera comparable à celui d'une personne sans trouble du sommeil. Alors que le patient porteur du SA et avec des troubles du sommeil a une libération de mélatonine complètement décalée par rapport à une personne neurotypique.

C'est donc bien un défaut de quantité mais surtout de moment de sécrétion de l'hormone du sommeil qui entraîne le trouble du rythme et non le handicap en lui-même. (32)

Comme dit précédemment, les problèmes de sommeil vont s'atténuer avec l'âge. Dès 6 ou 8 ans, les troubles du sommeil des personnes atteintes du SA diminuent et tendent à disparaître chez les adultes.

Le taux de mélatonine est, chez l'Homme, maximal vers l'âge de 3 ans et diminue ensuite progressivement en même temps que la personne vieillit. Mais cette diminution n'est pas observée chez la personne porteuse du SA. Le taux de mélatonine est donc minimisé dès les premières années de vie du nourrisson.

Aujourd'hui, plusieurs études montrent l'efficacité de la mélatonine pour les problèmes de sommeil et de réveils nocturnes chez les patients atteints du SA.

iv. Troubles moteurs

1. La kinésithérapie (33)

Les rendez-vous chez le kinésithérapeute sont fréquents chez les patients porteurs du SA. Il va faciliter et améliorer l'acquisition de la marche chez ces patients. Les articulations étant plus raides que chez une autre personne, il est important d'étendre les membres pour augmenter leur linéarité.

Le kinésithérapeute va suivre l'enfant puis l'adulte tout au long de son développement. On parle ici d'une action à la fois préventive et curative.

Dans un premier temps, le professionnel va effectuer un bilan global lui permettant de déterminer les compétences de la personne, les éléments en cours d'acquisition et les difficultés.

Ce bilan, en général rapide chez une personne lambda, peut être plus long à réaliser. Il peut s'étaler sur plusieurs séances du fait de la particularité et de la complexité des personnes atteintes du SA.

Une fois ce dernier réalisé, une prise en charge adaptée à chaque individu pourra être mise en place et l'axe de rééducation pourra être déterminé.

Il existe deux types de bilans, un passif et un actif.

Le passif va prendre en compte des caractères non spécifiques de la maladie. On retrouve dans les critères, par exemple, des particularités liées au positionnement intra-utérin (torticolis ou malposition des pieds), une diminution de la tonicité musculaire de l'axe, une asymétrie des membres, un mauvais positionnement des rotules...

De ce bilan, en découle un travail passif, jouant sur la pesanteur ou la force du kinésithérapeute. Ce dernier va axer son travail sur un étirement lent et progressif des membres.

A contrario, le bilan actif va prendre en compte les caractéristiques propres à chaque individu. Le kinésithérapeute va, principalement travailler sur la perturbation de l'équilibre, de la coordination motrice et de l'augmentation du tonus dont souffrent les personnes atteintes du SA.

Pour le travail actif, le professionnel va adapter ses activités et exercices en fonction de l'âge, de la motricité et de la tonicité du patient.

Par exemple, chez le nourrisson, le thérapeute va axer sa prise en charge sur la stimulation de l'ensemble des muscles du bébé. Il va jouer un rôle important pour les parents, notamment en leur donnant des conseils sur l'adaptation des installations de la vie quotidienne et sur les exercices pouvant être prodigués à domicile. Lors d'exercices, le kinésithérapeute va pouvoir agir sur les régurgitations que les enfants ont souvent. Il va également pouvoir stimuler le patient grâce à un ballon et donc commencer à leur apprendre à se retourner et à se déplacer en rampant.

Plus tard, chez le jeune enfant, le thérapeute va axer son travail sur la flexion globale. En effet, on sait que l'enfant obtient d'abord le contrôle sur les muscles extenseurs. Il faut donc chercher un équilibre entre la flexion et l'extension pour éviter les bascules en arrière.

Pour pouvoir espérer un jour l'acquisition de la marche, il est important de stimuler et développer les positions asymétriques du corps, autrement dit des mouvements de balancement. Les personnes porteuses du syndrome, ont tendance à avoir les genoux en flexion et bloqués symétriquement, ce qui rend la marche très difficile voire impossible pour certains. Pour favoriser l'extension et l'asymétrie de l'articulation, on pourra utiliser, par exemple, des vélos ou tricycles. Grâce à ces exercices, l'extension du genou va peu à peu apparaître naturellement.

Le développement des membres supérieurs est aussi un point clé. Suite au travail fourni, l'enfant va acquérir les réflexes à avoir en cas de chutes comme par exemple le fait d'essayer de se rattraper à un meuble.

Des aides à la marche peuvent également être proposées. De nombreuses possibilités s'offrent à nous mais nous retiendrons le déambulateur ou encore des jeux à pousser (à condition d'y adapter la hauteur) en fonction de l'âge de la personne.

Une activité physique peut être mise en place. L'équitation va permettre le développement des muscles du bassin utiles à la marche ou à la tenue du tronc. La natation et autres activités aquatiques permettront à la personne de solliciter l'ensemble de ses muscles, d'apprendre la coordination respiratoire et d'avoir une autonomie des mouvements amples.

Témoignage de Christophe, kinésithérapeute en charge d'un adulte porteur du SA :

« Les parents sont d'une grande aide pour la prise en charge, ils vous décrivent au mieux leur enfant, ses traits de caractère ainsi que les caractéristiques de ce syndrome. On m'a présenté Nicolas comme un enfant de 3 à 5 ans dans le corps d'un adulte voire d'un géant. J'envisage donc de travailler avec un enfant géant avec des qualités et des défauts d'enfant, à savoir une personne joueuse, très vite distraite, se concentrant peu de temps sur la même tâche, ayant

besoin d'un cadre sécurisant, calme, ritualisé même. Les exercices sont choisis pour lui, à force de répétition, il finit par les connaître. Chaque nouveauté doit être abordée avec précaution et en plusieurs tentatives voire séances. Mais en règle générale, il n'est pas plus difficile de travailler avec Nicolas qu'avec une autre personne.

Les qualités requises du kinésithérapeute découlent naturellement de la personnalité du patient, à savoir, pour lui : joueur, ferme, calme, modulable, adaptable et patient.

L'évolution, comme dans toutes les pathologies génétiques, a pour ennemi la croissance et les malformations induites par celle-ci, déformations articulaires variables en fonction des capacités physiques du patient. Une mauvaise marche entraînera des déformations des membres inférieurs et du rachis dans son ensemble. Une mauvaise préhension agira sur les membres supérieurs. A l'âge adulte la plupart des déformations sont installées mais non fixées elles peuvent donc encore évoluer. C'est pour cela que le kinésithérapeute a un rôle important dans la limitation du handicap.

Chez l'adulte, le but principal de la rééducation dans ce cas précis consiste à maintenir les acquis d'un point de vue moteur mais aussi articulaire, et si possible d'améliorer ceux-ci. Chez l'enfant il faudra travailler l'acquisition de la motricité et éviter les déformations à tous prix.

Il faut conserver ou acquérir un geste, une posture à force de répétitions d'exercices, renforcer un tonus musculaire avec des exercices adaptés lutter contre des rétractions musculotendineuses par des étirements et des postures manuelles.

De manière générale, on adapte sa prise en charge en fonction de la personne que l'on a en face de soi et de son entourage. Ce n'est pas une pathologie que l'on soigne mais une personne et une famille. Ses goûts rentrent en ligne de compte, son caractère, son état de fatigue spontanée ou de fatigabilité récurrent. On adapte les exercices en fonction des problèmes rencontrés dans sa vie courante. Par exemple, si Nicolas a des difficultés à monter des escaliers, on travaille sur une marche ou un plan incliné en détournant l'attention du sujet principal "escalier". On travaille sur tout ce qui peut automatiser des gestes indispensables à l'autonomie.

Plus que la séance, c'est le kiné qui s'adapte.

Par exemple, pour une séance d'une heure, je la découpe en 35 à 40 minutes d'exercices.

D'abord des exercices d'équilibre devant l'espalier à prendre des objets en hauteur afin d'étirer son rachis et d'éviter ses postures en flexion du tronc. Nicolas peut être de face mais aussi dos à l'espalier pour changer son équilibre. On passe ensuite à des exercices de marche avec passage d'obstacles et auto-grandissement, ce peut être un travail de coordination des

membres supérieurs et inférieurs ou encore du vélo afin de renforcer le tonus de ses membres inférieurs. Nous terminerons la séance par 30 minutes d'étirements et mobilisations des membres inférieurs et des pieds pour lutter contre des rétractions en triple flexion membres inférieurs et valgus des pieds, puis nous finissons par un massage. »

2. L'ergothérapie (34)

Rappelons que cette prise en charge, comme toutes les autres, est très individualisée. Une aide peut convenir à certains et à l'inverse être délétère pour d'autres. Ce qui fonctionne chez une personne ne fonctionnera pas forcément chez un autre individu.

« L'objectif de l'ergothérapeute est de maintenir, de restaurer et de permettre les activités humaines de manière sécurisée, autonome et efficace. Elle prévient, réduit ou supprime les situations de handicap en tenant compte des habitudes de vie des personnes et de leur environnement. L'ergothérapeute est l'intermédiaire entre les besoins d'adaptation de la personne et les exigences de la vie quotidienne en société. » (Cf. site de l'Association Nationale Française des Ergothérapeutes- mise à jour mars 2016)

Comme pour les autres domaines d'activités, il est important de faire appel à ce type de professionnel le plus tôt possible. Plus l'enfant prendra des habitudes de vie tôt et plus il sera facile pour lui de les appliquer au quotidien.

L'ergothérapeute va pouvoir, dans un premier temps, analyser l'environnement et l'adaptation de la personne à ce dernier. Il déterminera les problèmes rencontrés ainsi que les capacités et déficiences de la personne handicapée. En fonction de ses observations, l'ergothérapeute pourra proposer des alternatives aux difficultés quotidiennes.

Il peut être intéressant de contacter l'ergothérapeute de la structure où se trouve la personne afin de mieux comprendre les difficultés quotidiennes.

A noter que ce thérapeute ne va pas soulager seulement le patient mais également son entourage. En effet, la personne porteuse du SA étant très peu autonome c'est donc tout l'entourage qui est visé et qui peut voir son quotidien soulagé par certaines astuces de tous les jours.

a. Aménagement du logement

De nombreux aménagements peuvent être mis en place à domicile. La dépendance qui peut être importante de l'enfant ou de l'adulte sollicite énormément les articulations et le dos des aidants. Des astuces peuvent faciliter le quotidien des aidants.

Dans la chambre, on peut par exemple mettre un lit haut pour éviter de devoir se pencher de trop lorsqu'il faut sortir le jeune du lit ou à *contrario* un lit avec barreau pour que l'enfant ne se lève pas en pleine nuit.

Pour faciliter l'autonomie de l'individu, l'aménagement du dressing peut être adapté : utilisation de tiroirs au lieu d'une penderies ou inversement suivant les personnes, images du vêtement en question sur les tiroirs pour que la personne puisse choisir seule ses vêtements. On privilégiera des pantalons souples et confortables plutôt que des jeans plus difficiles à mettre seul, des pulls amples à cols larges plutôt que des chemises ou gilets à boutons rendant l'habillage seul presque impossible.

Il existe de nombreux aménagements possibles, chacun devra adapter au mieux les lieux en fonction de son enfant et des conseils des ergothérapeutes.

Pour pallier au problème d'équilibre, l'aménagement de rampes d'accès peut être nécessaire. Si la personne est en fauteuil il faudra qu'une partie du logement soit sans marches ni escaliers pour qu'elle puisse se déplacer dans les pièces principales et sa chambre.

Il faut garder à l'esprit que le handicap est évolutif, les troubles de l'équilibre peuvent augmenter, les fonctions de locomotions peuvent s'altérer. La personne aura toujours besoin d'un tiers pour les tâches quotidiennes. Le rôle de l'ergothérapeute et l'aménagement du logement peuvent donc être évolutifs.

b. Aménagement du véhicule

L'adaptation du véhicule est souvent nécessaire. Si certains auront juste besoin d'un cache boucle ceinture pour éviter de se détacher ou d'un siège de voiture avec assise rotative pour soulager le dos des aidants, d'autres familles devront avoir un véhicule adapté afin de pouvoir y mettre un fauteuil roulant.

c. Aménagement du quotidien

En ce qui concerne l'alimentation, la personne a souvent du mal à se nourrir seule proprement du fait d'une mauvaise prise des couverts et d'une mauvaise coordination. Il existe des systèmes qui vont permettre d'avoir un manche de fourchette plus large ou alors un manche tordu pour faciliter la mise en bouche. Un tour d'assiette peut aussi être pratique pour éviter de pousser le contenu de l'assiette sur la table. Il existe de nombreuses astuces pour faciliter un peu le quotidien et rendre la personne plus autonome au moment du repas.

Ces installations ont un coût mais une aide financière est possible. Pour pouvoir en bénéficier, il faut monter un dossier auprès des Aides de la Maison Départementale de Personnes Handicapées (MDPH).

v. Troubles de l'oralité (35)

L'alimentation peut parfois poser problème chez les personnes atteintes du SA. Ce sont des individus qui peuvent avoir du mal à déglutir et qui ont tendance à beaucoup baver à cause d'une hypotonie buccale. Une bonne fermeture de la cavité buccale est souvent compliquée et la déglutition se complique du fait d'une mauvaise coordination des muscles oraux, on peut parler de dyspraxie bucco-faciale.

On gardera, en plus, en mémoire, que ce sont des personnes sujettes aux RGO, c'est-à-dire aux remontées d'une partie du contenu de l'estomac dans l'œsophage (36). Ce trouble peut être en lien avec des fausses routes, risque de dénutrition et déshydratation. On s'assurera, avant de donner à manger à la personne, que celle-ci est en mesure d'avaler ce qu'on lui propose.

Cette difficulté d'alimentation et cette salivation excessive peuvent à force déranger l'entourage et par la suite entraîner une forme d'isolement social. C'est pourquoi il est important, dès le plus jeune âge, d'habituer le jeune à avaler sa salive et à déglutir correctement.

Chez les tous petits, il est possible d'utiliser une tétine pour favoriser la succion. La tétine devra être bien positionné sur le voile supérieur de la langue pour favoriser sa position en gouttière.

Cette position est très importante pour favoriser une déglutition optimale.

Par exemple, pour favoriser la fermeture de la bouche, on peut utiliser les 2 façons ci-dessous :



Figure 19 - Technique d'aide à la fermeture de bouche (35)

Il convient de faire cet exercice le plus souvent possible pour que la personne finisse par fermer naturellement la bouche, c'est-à-dire aux heures de repas mais aussi en dehors.

Chez les plus grands, comme la tétine, une alimentation à la cuillère va permettre d'exercer une pression sur la langue et faciliter la déglutition.

On adaptera l'alimentation en fonction de chacun :

- En cas d'hypersensibilité, privilégier de petites bouchées d'aliments plutôt tièdes et mixés
- En cas d'hyposensibilité, privilégier de plus grosses cuillérées d'aliments, plus forts en goûts, jouer sur la température et les textures, donner de l'eau gazeuse plutôt que plate

Pour faciliter l'autonomie lors des repas, on s'assure, dans un premier temps, de la bonne position de la personne. Elle doit être correctement assise, peut être sur une chaise légèrement plus basse que la normale pour faciliter sa stabilisation. De nombreux ustensiles ont vu le jour comme par exemple des sets de tables anti-dérapants, assiettes ou bols avec ventouses, « tour-assiettes », couverts tordus ou avec un manche élargi, verres avec échancrures nasales pour éviter les flexions de la tête ect.

On peut faire appel à des orthophonistes. Ils vont pouvoir aider les familles à trouver des astuces pour rendre le repas plus simple, plus agréable et favoriser l'insertion sociale. Les deux objectifs principaux et essentiels de ces professionnels sont l'oralité et la communication. La prise en compte des troubles de l'oralité permet souvent de limiter la salivation excessive et de proposer une alimentation en morceaux, souvent autonome.

Comme pour les différents corps de métiers, l'orthophoniste va adapter sa prise en charge.

Il s'adapte à chaque personne et ne se limite pas à l'anomalie génétique du SA, qui heureusement, ne le prive pas de son patrimoine génétique. Chaque personne a ses propres caractéristiques liées à ses compétences intrinsèques et à ce que lui a apporté son environnement. La prise en charge s'élabore à partir d'évaluations précises, motrices, cognitives, sensorielles, relationnelles, en partenariat étroit avec la famille et les aidants professionnels. Des objectifs sont fixés au fur et à mesure de l'évolution de l'enfant. L'évolution de chacun dépend des caractéristiques individuelles, de la précocité du suivi et de l'implication des aidants. Bien-sûr, le SA a des conséquences, comme par exemple le peu de langage oral ou encore la déficience intellectuelle, que nous ne savons pas dépasser, mais les progrès sont possibles, si la rééducation est en adéquation avec les possibilités de l'enfant.

Témoignage de Anne Cécile, orthophoniste de Gwendal 15 ans à l'époque :

« J'ai adoré travailler avec Gwendal et sa mère. Gwendal est une personne très attachante et qui donne envie de se mobiliser pour l'aider.

Je n'ai suivi longtemps que Gwendal. Je parle donc de sa prise en charge, elle peut différer chez une autre personne atteinte du SA.

Lorsqu'on est formé à être orthophoniste, on nous apprend à faire un bilan du langage, de la communication, des fonctions oro-faciales ou encore de la déglutition. De ce bilan nous établissons où en est notre patient, quelles sont ses forces et ses troubles. A partir de ce travail, nous établissons un projet thérapeutique. Nous sommes bien sûr en lien avec le médecin prescripteur, et prenons en compte tous les autres bilans. Nous prenons aussi en compte les demandes des patients et de sa famille.

Pour optimiser la prise en charge de Gwendal, j'ai d'abord écouté tout ce que sa mère pouvait m'apprendre sur lui. Elle m'a aidé à chaque étape car elle est la mieux placée pour me parler de lui. Une part de travail était faite dans mon bureau mais une grosse partie du travail consistait à échanger avec sa mère et l'équipe de l'IME. Pour Gwendal, ce qui était le plus important était de l'aider dans sa communication au quotidien, dans son alimentation et hypersalivation. Pour que la prise en charge puisse fonctionner, il fallait que l'ensemble de son entourage joue le jeu et puisse m'informer des progrès ou des obstacles rencontrés.

Pour l'aider à se concentrer, j'ai aussi dû adapter, pour lui, l'environnement de mon bureau. J'ai, par exemple, enlevé les objets qui traînaient, détaché les affiches aux murs afin de diminuer au maximum des éléments distrayants. Pour qu'il reste assis correctement j'ai enlevé l'arrière de mon bureau pour qu'il puisse étendre ses grandes jambes. Pendant la séance, il était placé entre sa mère et le mur afin d'optimiser sa concentration. Pour faciliter la communication, malgré ses gênes motrices, j'ai adapté mes supports : la taille des images et le contraste des couleurs étaient augmentés. J'ai dû trouver un moyen pour l'aider dans la préhension des images ou pour l'aider à pointer.

Les exercices et moyens de communications étaient en lien avec ses centres d'intérêts : Gwendal ne fait pas les exercices pour nous faire plaisir mais parce qu'il veut obtenir quelque chose qu'il aime, d'où l'importance de travailler dans son sens pour obtenir un bénéfice.

Il n'a pas toujours été facile de travailler avec lui. Il est important de bien préparer ses séances, d'être attentif à lui pendant toute la séance pour qu'elle lui soit bénéfique (garder sa concentration, intégrer ce qu'il pouvait apporter dans sa communication sans que cela ne

dégénère. J'avais tout un temps de rangement une fois la séance finit et qu'il avait quitté mon bureau.

Mais c'était aussi gratifiant car j'ai vu que toute cette énergie et ces petits détails lui permettaient de progresser.

J'ai d'ailleurs vu Gwendal évoluer et c'était un plaisir. Bien sûr si on compare à d'autres enfants, l'évolution est bien plus lente et différente.

L'objectif du suivi orthophonique est d'accompagner le patient pour mettre en place des communications alternatives, stimuler la zone pro-faciale et aider dans l'adaptation de l'alimentation.

Pour travailler avec des patients comme Gwendal, il est très important d'avoir du temps. Le temps passé avec mes patients me permet d'observer chacun d'entre eux pour repérer leurs envies, leurs besoins, pour être attentif aux petits détails qui les empêchent de montrer ce dont ils sont capables. Par exemple pour Gwendal, comme je l'ai dit plus haut, je devais établir un environnement qui l'aide à se concentrer pour aller au bout de ce qu'il a entrepris, lui imprimer une image un peu plus grande ou avec d'autres contrastes visuels. En plus de prendre son temps, il est important de faire preuve de patience et de persévérance pour espérer obtenir des améliorations. L'écoute et la créativité sont aussi deux qualités très importantes.

Je finirai par vous dire ce que, à l'inverse, Gwendal a pu m'apporter. Ma rencontre avec lui a, pour moi, été une belle rencontre humaine. Elle reste difficile à décrire car elle ne passe pas forcément par les mots, mais par son regard, sa persévérance quand il avait une idée en tête, son envie de taquiner et de rire. Mais aussi voir sa colère, son agacement qui peut s'exprimer à travers ses yeux ou son comportement. Il fallait décoder ses codes car ils ne font pas partis des « codes classiques ».

III. Perspectives de recherches

a. La protéine UBE3A (37–39)

Depuis plusieurs années, les scientifiques connaissaient les mécanismes génétiques entraînant le SA, à savoir une absence fonctionnelle de la copie maternelle du gène UBE3A. Aujourd'hui encore, malgré un grand nombre de recherches, le rôle de la protéine UBE3A reste mal connu. **La façon dont l'UBE3A contribue à la pathogenèse du SA, autrement dit, comment elle entraîne une déficience cognitive ou contribue au développement et à la fonction du SN reste mal comprise.**

La protéine UBE3A, aussi appelée ubiquitine protéine ligase E6-AP (E6AP), est une enzyme codée par le gène UBE3A. Elle fait partie de la famille des enzymes E3 de l'ubiquitine ligase permettant de catalyser des protéines par la voie de l'ubiquitine en vue de leur dégradation dans les cellules. Cette dégradation est indispensable pour le bon développement neuronal. Elle va permettre d'éliminer les protéines endommagées ou inutiles et ainsi contribuer au recyclage ou renouvellement cellulaire. L'E6AP va donc permettre, via l'ubiquitine, d'identifier les protéines intracellulaires à dégrader puis de les éliminer grâce au protéasome. Elle est essentielle au bon développement neuronal et à la plasticité synaptique.

Rappel du mécanisme de dégradation des protéines via l'ubiquitination et le protéasome (40)

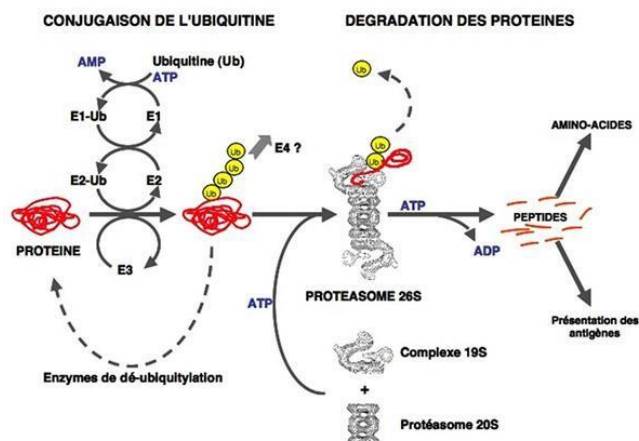


Figure 20 - Mécanisme de dégradation de protéines via l'ubiquitination et le protéasome (38)

1) Ajout de l'ubiquitine sur la molécule cible spécifique

- E1 : enzyme permettant d'activer l'ubiquitine, ATP-dépendante
- E2 : enzyme de conjugaison permettant le transfert de l'ubiquitine activée à E3
- E3 : enzyme spécifique du substrat, permettant d'attacher l'ubiquitine à la protéine cible

2) Ajout de nouvelles ubiquitines au résidu lysine des ubiquitines précédentes. On parle de poly-ubiquitination

3) Acheminement vers le protéasome pour la dégradation

4) Dégradation de la protéine en peptides pour une présentation à des antigènes ou transformation en acides aminés

i. La découverte

Initialement, cette protéine a été découverte chez des personnes atteintes du papilloma virus humain (HPV). Dans les cellules infectées par le virus, l'UBE3A a la capacité de dégrader le répresseur de tumeur p53. Ce dernier peut interagir avec d'autres protéines intracellulaires et transactiver un grand nombre de gènes cellulaires modulant ainsi la prolifération ou l'apoptose.

Cette protéine s'est révélée être un élément nécessaire dans l'ubiquitination et la dégradation de p53 dans les cellules cancéreuses (Scheffner et al., 1993).

ii. La localisation

L'UBE3A est présente dans tout l'organisme. Dans la plupart des tissus, elle est exprimée à travers la copie des gènes maternels et paternels. Au niveau du système nerveux, on s'aperçoit que seule la copie maternelle s'exprime, la copie paternelle est silencieuse : on parle d'**empreinte génomique**.

L'inactivation du gène paternel dans le cerveau est dûe à la présence d'un transcrit ATS qui empêche la traduction du gène en protéine. Ce transcrit débute au niveau du centre empreinte non méthylé et recouvre en totalité le gène UBE3A.

Il a été montré que l'E6AP maternel s'exprime dans des zones particulières du cerveau. On la retrouve au niveau de l'hippocampe, l'hypothalamus, le bulbe olfactif, le cortex cérébral, le striatum, le tronc cérébral et le cervelet (Gustin et al., 2010). La protéine peut être présente dans les neurones excitateurs comme les inhibiteurs, aux extrémités des axones ou alors, dans le noyau cellulaire. Ces deux localisations différentes indiquent que UBE3A peut avoir un rôle dans le fonctionnement des synapses individuelles mais aussi dans la régulation de la transcription c'est-à-dire qu'elle a également un rôle dans la physiologie neuronale globale.

iii. La structure

Le gène UBE3A a une longueur de 120 kb et comprend 16 exons.

C'est en 1997 que Yamamoto et son équipe découvre que ce gène code pour trois isoformes de la protéine UBE3A générés par épissage alternatif.

L'isoforme 1 de la protéine présente une région codante de 2700 pb, elle-même constituée de 10 exons codant 865 acides aminés. On compte 20 acides aminés supplémentaires pour l'isoforme 2 et 23 pour l'isoforme 3 à leurs extrémités NH₂-terminales.

La plupart des mutations associées au SA sont situées dans le domaine C-terminal et autour du site catalytique. Ce domaine est constitué de deux lobes se liant de manière lâche sur une interface. Ils sont reliés par une charnière de trois résidus (738 – 740).

Le lobe terminal NH₂ est composé de 242 résidus. Il est le plus grand du domaine C-terminal (résidus 495 à 737). Il a une structure essentiellement hélicoïdale. Alors que le lobe terminal COOH est plus petit, il ne compte que 111 résidus (résidus 741 à 852) et a une structure α/β .

Ce dernier lobe contient la structure catalytique Cys 820 (Huang et al., 1999).

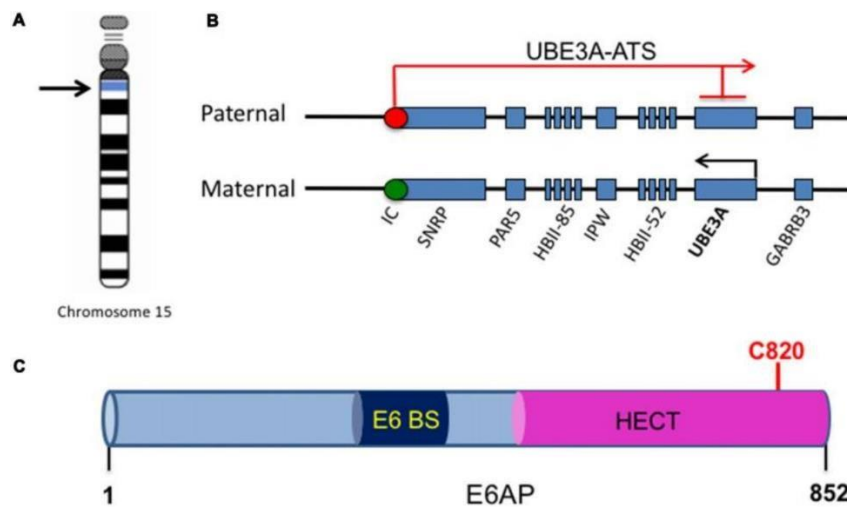


Figure 21 – Structure de la région q11q13 du chromosome 15

En A : Schéma du chromosome 15, la région 15q11-13 est marquée par un trait bleu. En B : Région 15q11-13, UBE3A-ATS = transcrit antisens. En C : Détail de la protéine UBE3A (39)

iv. Rôle de la quantité de protéine

Pour assurer un bon développement et le maintien des synapses, la quantité de UBE3A doit être fortement contrôlée (Dindot et al., 2008). En effet, une trop grande quantité de la protéine entraîne des troubles du spectre autistique.

Au cours du premier mois de vie, chez les patients atteints du SA, l'élimination des épines dendritiques est plus élevée chez un neurotypique. Mais, par un mécanisme encore inconnu, la diminution de densité de la colonne vertébrale est égale chez une souris à qui on a administré le gène porteur du SA que chez une souris restée dans l'obscurité. De cette expérience, on peut conclure que l'exposition à la lumière est un facteur environnemental essentiel au bon développement des circuits corticaux (Kim et al., 2016).

Les troubles du développement neurologique associés aux délétions, mutations et variations du nombre de copies de UBE3A nous indiquent que, pour un bon développement neuronal, il est essentiel d'avoir un dosage correct de la protéine UBE3A.

v. Rôle de la protéine

On sait, qu'après la migration initiale, les neurones vont continuer à subir de nombreux changements morphologiques. Ces changements vont permettre la formation de connexions synaptiques spécifiques avec les neurones via les axones. Cette formation synaptique va être dépendante de l'activité, de l'exposition à la lumière et de la signalisation mTOR. Cette

dernière signalisation est importante dans la régulation de la traduction, du métabolisme cellulaire et est impliquée dans la plasticité synaptique et la mémoire à long terme. Les circuits du cerveau peuvent donc continuer à être modifiés jusqu'à l'adolescence et au début de l'âge adulte. La perturbation de l'un de ces processus de développement peut entraîner des anomalies dans la connectivité cérébrale globale et conduire à des troubles du développement neurologique.

Chez des souris porteuses du SA, si on comble le manque de E6AP, **on observe que jusqu'à trois semaines de vie, il est possible de restaurer les déficits moteurs.** Cet ajout de protéine ne permet ni de récupérer les déficits moteurs chez les adultes ni les déficits intellectuels chez le nourrisson et l'adulte. Il existe donc une plasticité neuronale, c'est-à-dire que les très jeunes souris ont une sensibilité élevée aux activités de l'E6AP.

On sait que l'expérience individuelle de chacun va permettre la maturation et le développement neuronal. Ces expériences sensorielles, motrices et cognitives vont permettre d'augmenter l'expression de l'allèle maternel UBE3A et donc de E6AP. On peut donc conclure que l'E6AP joue un rôle important durant toute cette période de développement et à un rôle clé dans la connectivité neuronale. Les fonctions synaptiques de UBE3A interagissent avec les expositions à la lumière. De ce fait, toutes ces expériences vont entraîner la libération de neurotransmetteurs au niveau des synapses spécifiques, qui vont à leur tour favoriser une augmentation rapide et transitoire du calcium dans les neurones post-synaptiques. Ce calcium va permettre l'insertion ou l'élimination de récepteurs au niveau des membranes, la traduction ou dégradation de protéines localisées, une modification post-traductionnelle des protéines synaptiques.

En résumé, la quantité d'UBE3A augmente grâce aux différentes expériences sensorielles, visuelles et cognitives. Cette augmentation va permettre le bon développement cellulaire. A l'inverse, le blocage de l'activité neuronale entraîne une diminution de l'ARNm de l'UBE3A et donc une diminution de la quantité de la protéine.

La protéine UBE3A a de multiples fonctions dont la plus importante reste la **régulation nucléaire et cytoplasmique**. Elle aura un impact sur la fonction :

- Du protéasome
- Des rythmes circadiens
- Des gènes imprimés et sur la chromatine.
- Les canaux potassiques à faible conductance : canaux essentiels pour l'apprentissage, la mémoire, l'activité rythmique et le sommeil

De plus, on sait que l'E6AP régule la maturation morphologique neuronale et joue un rôle indispensable dans la plasticité synaptique et le développement cortical.

Autre récente découverte, on sait aujourd'hui que la perte de E6AP dans les neurones GABAergiques provoque des profils d'EEG néocorticaux retrouvés dans le SA augmentant le nombre de crises. Ce phénomène n'est pas vrai lorsqu'il y a une diminution de E6AP dans les neurones glutaminergiques.

vi. Arc : substrat principal (41)

L'UBE3A est une protéine régulée par l'activité neuronale. Cette activité contrôle la fonction synaptique et ubiquitine de la protéine synaptique Arc pour induire sa dégradation via le protéasome.

Arc est une protéine synaptique dont l'expression est étroitement régulée par l'activité neuronale. Elle permet la régulation du trafic et de l'expression de surface des récepteurs du glutamate du type alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionate (AMPA) au niveau synaptique. Ce sont des récepteurs ionotropes activés par le glutamate, c'est-à-dire qu'ils sont des médiateurs de la neurotransmission excitatrice rapide du SNC.

Arc va favoriser l'endocytose des récepteurs AMPA (AMPA). (42)

Lors des différentes recherches sur le SA, on découvre que cette protéine est une cible pour l'ubiquitination médiée par E6AP. En effet, Arc a la capacité de réguler le trafic des sous types de récepteurs AMPA du glutamate en accélérant l'endocytose et en réduisant l'expression superficielle. En 2010, Greer et son équipe ont découvert que, dans le cerveau de souris, une expression de E6AP accrue entraîne une augmentation de l'ubiquitination d'Arc.

A l'inverse, une diminution de l'expression de E6AP stimule la transcription du gène Arc et entraîne une diminution concomitante du nombre de AMPAR au niveau des synapses excitatrices. Arc va s'accumuler dans les neurones, ce qui va entraîner une internalisation excessive des AMPAR au niveau des synapses et donc une altération de la fonction synaptique. (42)

Pour résumé, on peut dire que la diminution d'Arc entraîne une augmentation des AMPAR et inversement. Donc si UBE3A est absente, on a une augmentation des protéines Arc et donc une diminution des AMPAR par augmentation de l'internalisation. Ce déséquilibre est probablement à l'origine du dysfonctionnement cognitif retrouvé chez les personnes porteuses

du SA puisque les AMPAR ont un rôle central dans la neurotransmission et le traitement des informations.

UBE3A permet finalement de tempérer l'internalisation des médiations par l'Arc des AMPAR.

Tableau récapitulatif		
Si UBE3A	Transcription du gène Arc	AMPAR
↑	↓	équilibre par diminution de leur internalisation
↓	↑ et accumulation d'Arc dans les neurones	↓ par internalisation, ce qui entraîne une altération de la fonction synaptique

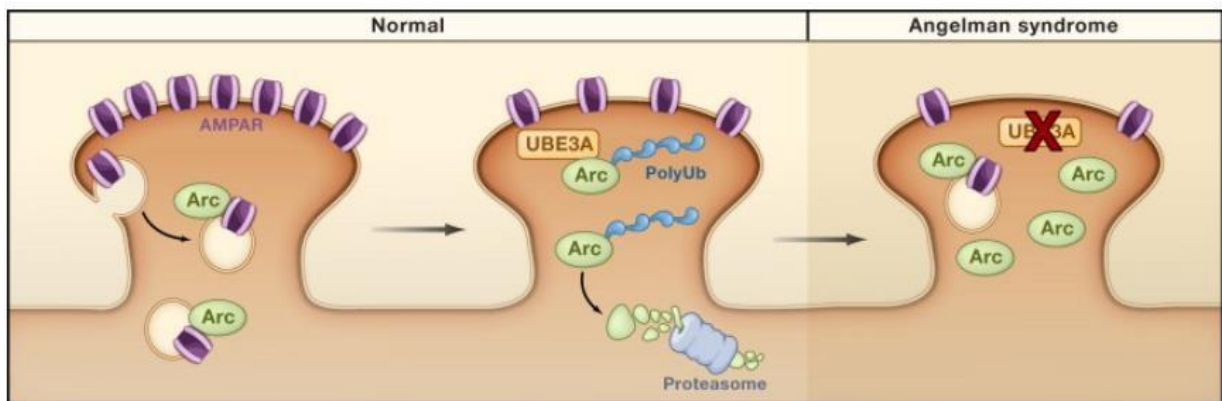


Figure 22 - Régulation de la protéine synaptique Arc par l'UBE3A et conséquence dans le SA (42)

A gauche : Arc est rapidement transcrit dans les synapses et favorise l'internalisation des récepteurs du glutamate de type AMPA

Au centre : UBE3A favorise la dégradation de Arc par le protéasome et empêche l'internalisation des récepteurs grâce à une expression retardé par rapport à celle de Arc

A droite : L'absence de l'UBE3A dans le SA permet l'augmentation de l'Arc et donc une diminution des AMPAR

vii. UBE3A dans le SA

Les symptômes du SA apparaissent durant les premières années de vie du nourrisson. C'est pendant ces quelques années que les expériences sensorielles sont les plus importantes et vont jouer un rôle dans le développement des connexions neuronales.

Les expériences vécues vont permettre la libération de glutamate des synapses excitatrices. Ce dernier va, en partie, permettre le développement des synapses.

Après différents tests chez les souris, on s'aperçoit que :

- La perte de UBE3A dans les neurones GABAergiques a entraîné l'augmentation du pouvoir delta de l'EEG néocortical

- Les risque de crises d'épilepsie sont augmentés
- Présence d'une accumulation de vésicules recouvertes de clathrine (CCV) au niveau de la présynapse sans diminution de l'inhibition de GABAergic sur les neurones pyramidaux (Judson et al., 2016). La clathrine permet de reprendre les vésicules synaptiques après exocytose.

Une autre étude montre que, chez les souris déficientes en UBE3A, les canaux potassiques de faibles conductances (SK2) postsynaptiques sont augmentés. Cette augmentation entraîne une diminution de l'activation des récepteurs NMDA et donc une altération de la plasticité synaptique à long terme de l'hippocampe. Lors d'expériences, le blocage de ces SK2 permet d'empêcher les troubles de la mémoire et la plasticité synaptique.

En rapportant l'absence de la protéine E6AP au SA, on sait maintenant qu'elle est expérience dépendante et qu'elle va entraîner une augmentation d'Arc et donc une diminution de l'expression des AMPAR synaptiques. Cette augmentation d'internalisation des AMPAR reflète probablement d'un échec d'ubiquitination et de dégradation d'Arc ce qui entraîne des défauts de la transmission synaptique.

Bien que les résultats précédents suggèrent que la régulation synaptique dépendante de l'activité et le développement synaptique dépendant de l'expérience soient perturbés dans la SA, le manque de connaissance est un barrage aux stratégies thérapeutiques dans le traitement du SA.

En juin 2019, une équipe néerlandaise découvre que l'UBE3A aurait un rôle critique dans le noyau du neurone. Pendant longtemps les recherches se sont portées sur le fait que l'absence d'UBE3A dans les synapses provoquerait le SA. Or on sait maintenant que la protéine est fortement présente dans le noyau des neurones chez une personne neurotypique. L'équipe de chercheurs a révélé que la protéine UBE3A était capable de pénétrer dans le noyau grâce à une liaison avec la protéine PSMD4. Cette liaison est fortement contrôlée afin de retrouver la juste quantité de UBE3A dans le noyau neuronal. De plus, ils se sont aperçus que l'UBE3A existait sous forme courte et longue et que seule la forme courte était présentent dans le noyau. La forme longue reste quant à elle dans les synapses. Selon des expériences réalisées sur des souris, seules les souris déficientes en UBE3A (forme courte) présentent les caractéristiques du SA. Celles ayant la forme longue de la protéine ne semblent pas affectées.

Cette découverte change le point de vue selon lequel l'UBE3A provoque le SA et permettra sans doute une approche différente pour le développement des traitements. (43)

b. Essai clinique OV-101 chez l'adulte et l'adolescent : restauration de l'inhibition de la recapture du GABA (44–50)

Ovid therapeutics institut est une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de médicaments pour traiter ou limiter les maladies neurologiques rares. Il a la licence pour le développement de l'OV101.

On sait que le SA est en partie causé par la perte d'expression d'UBE3A. Cette perte entraîne une augmentation de la recapture du GABA traduisant une diminution du GABA extrasynaptique et donc une diminution de l'inhibition tonique. Cette fonction du récepteur GABA-A delta sélectif permet au cerveau sain de déchiffrer correctement les signaux neurologiques excitateurs et inhibiteurs sans être surchargés. Chez les personnes atteintes du SA, cette levée d'inhibition inonde le cerveau de signaux. Elles vont donc en perdre la capacité de séparer les informations critiques des bruits de fond et ainsi de permettre l'envoi de messages clairs d'un nerf à l'autre et de trouver un équilibre entre signaux excitateurs et inhibiteurs. (51)

Le OV101 ou gaboxadol est le seul agoniste sélectif des récepteurs GABA-A qui va cibler uniquement la sous unité delta du récepteur. Il produit des effets anxiolytiques et sédatifs, son développement a donc été interrompu pendant longtemps à cause de ces nombreux effets indésirables.

Il est le premier médicament expérimental à cibler la perturbation de l'inhibition tonique, qui est le plus souvent causée par une perturbation du gène UBE3A. Il devrait donc permettre en théorie de la restaurer.

L'étude sur OV101 a commencé en janvier 2016 aux Etats-Unis. Il faudra attendre septembre 2016 pour que la FDA et la commission européenne accordent les désignations de médicament orphelin et de procédure accélérée à OV101 dans le traitement symptomatique du SA et de l'X fragile.

i. Phase I : Administration d'une dose unique

Cette phase permet d'étudier le profil pharmacocinétique de la molécule après la prise d'une dose unique de 5 mg de OV101.

L'essai est réalisé chez les adolescents de 13 à 17 ans, diagnostiqués Angelman ou ayant le syndrome de l'X fragile.

L'objectif secondaire de l'essai est de déterminer la sécurité de l'utilisation et la tolérance des patients après l'administration unique de 5 mg de OV101.

Les résultats de l'essai n'étant pas publiés, il est impossible de donner plus d'indications sur les différentes étapes de l'essai. Néanmoins, on sait que OV101 s'est montré fiable et globalement bien toléré.

ii. STARS : essai de phase II, étude sur 12 semaines

Cette deuxième phase consiste à évaluer l'innocuité et la tolérance de l'OV101 chez des adolescents et adultes de 13 à 49 ans. A l'image de l'essai de phase I, ils sont tous porteurs du SA.

L'étude est menée pendant 12 semaines sur 88 patients séparés en 3 groupes :

- Le 1^{er} groupe recevait 15 mg d'OV-101 le soir
- Le 2^{ème} groupe recevait le placebo
- Le 3^{ème} groupe recevait 10 mg d'OV-101 le matin et 15 mg le soir

Cette étude a aussi permis d'observer si la molécule pouvait avoir un impact positif sur le sommeil, la motricité et le comportement.

En effet, OV101 semble avoir un effet positif sur le sommeil, les perturbations motrices globales et fines et sur le comportement parfois inadapté des personnes atteintes du SA. Les effets positifs de la molécule pourraient être étendus aux personnes atteintes du syndrome de l'X fragile.

1. Les résultats de l'innocuité et tolérance

Les résultats qui vont suivre sont obtenus grâce à l'échelle CGI-9 (Clinical Global Impressions-9). Elle permet de rendre compte de l'amélioration des symptômes cliniques. Cette évaluation se fait par des cliniciens après les 12 semaines de traitement.

L'étude évaluant la tolérance de la molécule est encourageante. Les effets indésirables relevés semblent bénins. On retrouve chez certains quelques effets secondaires comme des vomissements, une somnolence, une irritabilité, agressivité ou encore une pyrexie. Chez 5% des patients, on a pu observer une pyrexie, des éruptions cutanées, convulsions, l'énurésie et une épilepsie myoclonique. Deux des patients ont présenté des effets indésirables graves à savoir des crises convulsives. Chez l'un, la crise n'était pas liée au médicament contrairement à la deuxième personne, où il se pourrait que ce soit le médicament qui ait déclenché les convulsions.

Globalement les effets secondaires du gaboxadol sont minimes et n'entraînent pas la nécessité de stopper le traitement que dans de rares cas. C'est un **médicament globalement bien toléré**.

Incidence	Placebo (n = 29)	OV101 QD (n = 29)	OV101 BID (n = 29)
Vomissement	9 (31,0%)	5 (17,2%)	5 (17,2%)
Somnolence	5 (17,2%)	5 (17,2%)	3 (10,3%)
Irritabilité	4 (13,8%)	3 (10,3%)	5 (17,2%)
Agression	5 (17,2%)	4 (13,8%)	1 (3,4%)
Pyrexie	2 (6,9%)	7 (24,1%)	1 (3,4%)

* Données descriptives

Figure 23 - Effets indésirables les plus fréquents ; OV101 QD = groupe recevant une dose de 15 mg de OV101 ; OV101 BID = groupe recevant 2 doses par jour d'OV101 (50)

Incidence	Placebo (n = 29)	OV101 QD (n = 29)	OV101 BID (n = 29)
Pyrexie	2 (6,9%)	7 (24,1%)	1 (3,4%)
Éruption	1 (3,4%)	3 (10,3%)	2 (6,9%)
Saisie	0	2 (6,9%)	3 (10,3%)
Énurésie	0	2 (6,9%)	1 (3,4%)
Épilepsie myoclonique	0	1 (3,4%)	2 (6,9%)

* Données descriptives

Figure 24 - Effets indésirables survenus chez 5% chez les sujets OV101 contre placebo (50)

2. Résultats sur les autres domaines

Une deuxième partie de l'essai consistait à évaluer l'impact sur le sommeil, le domaine moteur et comportemental.

a. Le sommeil

On observe une amélioration significative du temps de latence de sommeil dans le groupe recevant 15 mg de OV101 par rapport à celui recevant le placebo : moins 25,7 minutes avec $p = 0,0147$. On rappelle que la latence de sommeil représente la durée nécessaire à une personne pour passer d'un état de veille à celui de sommeil profond.

A l'image des résultats précédents, le sommeil diurne est diminué d'environ 50 minutes et l'efficacité du sommeil est améliorée de 3,65 % chez les sujets prenant 15 mg d'OV101 par rapport à ceux prenant le placebo. On observe une amélioration de l'impression clinique sur le sommeil général (- 0,77 avec $p = 0,0141$)

b. Le domaine moteur

Pour évaluer les potentiels améliorations des domaines moteurs brutes et fins, les cliniciens se basent sur la troisième édition de l'échelle de développement du nourrisson et du bambin (BSID-III) pour évaluer les modifications supérieures ou égales à 3 points par rapport au niveau de base.

Après 12 semaines de traitement, on observe des améliorations de la réponse motrice globale dans le groupe ayant reçu 15 mg de OV101 par rapport au groupe ayant reçu le placebo. Cependant, aucune modification est observée dans la motricité fine seule.

Toujours lors de l'administration d'une dose de 15 mg de la molécule active par rapport au placebo, on peut observer une augmentation de la mobilité et de l'activité quotidienne ainsi qu'une réduction de la cadence moyenne et de la vitesse de foulée.

Tableau 5: Patients chez qui le score CGI-I a été amélioré de manière «importante» ou «minimale» (≤3) (analyse post-hoc)

Âge	Placebo n (%)	OV101 QD n (%)
13-17	2/7 (29%)	5/6 (83%)
18-24	7/12 (58%)	10/12 (83%)
25-49	2/9 (22%)	7/10 (70%)

Figure 25 - Patients chez qui le score CGI-I a été amélioré de manière "importantes" ou "minimales" (50)

c. Le domaine du comportement

Parmi les patients qui ont présenté des changements dans l'échelle CGI-I, on observe des améliorations de la communication, du comportement et de l'anxiété. Mais ces améliorations ne sont pas assez significatives pour pouvoir conclure sur les bienfaits du gaboxadol sur les comportements.

A la suite de cette étude, le laboratoire prévoit de lancer ELARA, une étude d'extension ouverte sur un an qui permettra aux anciens patients ayant reçu OV101 d'être éligibles pour recevoir le médicament expérimental. Ils pourront alors recevoir la molécule active en dose quotidienne unique et l'étude permettra d'évaluer l'innocuité, tolérance et efficacité au long terme.

iii. NEPTUNE : phase III, étude chez les enfants

Ovid therapeutics institut prévoit de dévoiler les premiers résultats de cette étude milieu 2020. S'ils sont positifs, les administrations américaines pourraient demander une AMM afin de commercialiser le médicament et d'entamer la 4^{ème} phase de l'essai clinique.

Cette troisième phase vient de débiter et inclue des enfants porteurs du SA de 4 à 12 ans. Un nombre de patients limité seront âgés de 2 à 3 ans afin de tester la pharmacocinétique et l'innocuité chez des patients plus jeunes.

Cet essai divise en 2 groupes les participants :

- Le 1^{er} groupe reçoit une dose journalière de gaboxadol pendant 12 semaines
- Le 2^{ème} groupe reçoit le placebo pendant aussi 12 semaines

Le seul critère principal reste le changement du score global sur l'échelle clinique du syndrome de Global Impression Amélioration Angelman (CGI-I-AS). Secondairement, on analyse les effets de la molécule sur le sommeil, la communication, la fonction motrice, la socialisation, les compétences de la vie quotidienne et les différents comportements.

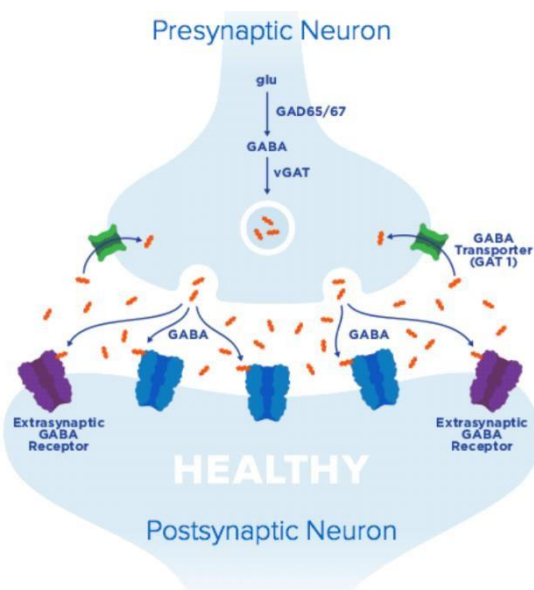


Figure 26 - Schéma de neurones chez un sujet sain (51)

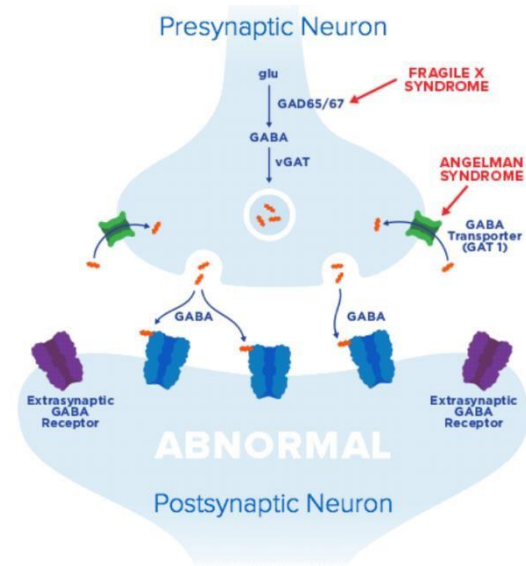


Figure 27 – Schéma de neurones chez une personne porteuse du SA (51)

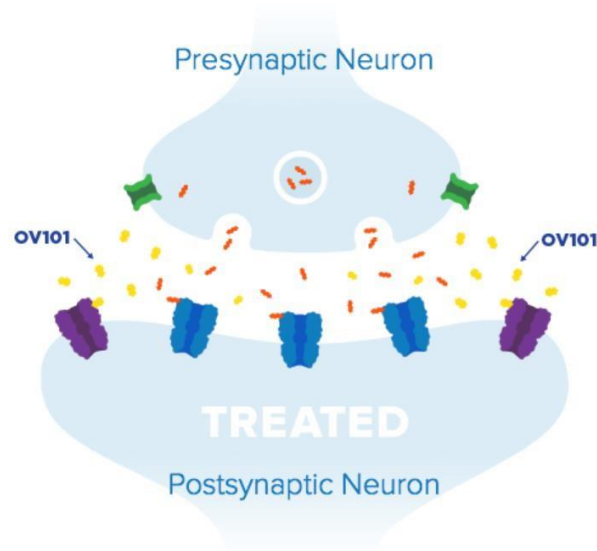


Figure 28 - Schéma de neurones chez une personne porteuse du Sa traitée par OV101 (51)

En résumé, le cerveau est composé d'un vaste réseau de neurones interconnectés. Ces connections vont être régies par neurotransmetteurs excitateurs ou inhibiteurs, GABA étant le neurotransmetteur inhibiteur principal.

Ovid therapeutics institut s'appuie sur le fait que GABA a un rôle dans le contrôle du sommeil, le comportement et la cognition. Il est normalement suffisamment présent pour stimuler les récepteur GABA_A synaptiques et extra-synaptiques (figure 27). Or lorsqu'une personne est atteinte du SA, la quantité de GABA est réduite. Le neurotransmetteur n'est plus capable d'aller stimuler les récepteurs GABA_A et donc de maintenir une signalisation tonique. Cette diminution de GABA n'empêche néanmoins pas la protéine GAT1 de réabsorber le GABA post-synaptique (figure 28). La quantité de GABA ne cesse donc de diminuer et entraine une inhibition tonique. L'OV-101 est le seul agoniste des récepteurs GABA_A. Il serait donc capable de lever cette inhibition (figure 28). (52)

c. La thérapie génique comme traitement

i. Principe de la thérapie génique (53)

« La thérapie génique consiste à introduire du matériel génétique dans ces cellules pour soigner une maladie... Elle permet de suppléer un gène défectueux en cas de maladie monogénique (càd liée à la dysfonction d'un seul gène).

Mais au cours des deux dernières décennies, l'évolution rapide des connaissances et des technologies a permis de démultiplier les stratégies possibles et d'élargir leur utilisation à de très nombreuses indications, dont certains cancers » Inserm, 2018

Le but est d'introduire dans une cellule cible la copie fonctionnelle du gène défectueux. Une fois dans la cellule, le gène va pouvoir s'exprimer et aboutir à la production de la protéine désirée.

Pour pouvoir introduire le gène, on utilise un vecteur. Il va servir de transporteur pour amener le gène souhaité dans les cellules cibles. Il est le plus souvent viral.

On distingue deux types de vecteurs :

- Les vecteurs intégratifs qui permettent à l'ADN du vecteur viral de s'intégrer dans l'ADN de l'hôte. Le gène thérapeutique peut alors être transmis aux cellules filles lors des divisions cellulaires
- Les vecteurs non intégratifs où le gène thérapeutique ne s'intègre pas dans le génome de l'hôte mais reste dans la cellule. Ils sont utilisés pour faire pénétrer un transgène dans les cellules qui ne se multiplient plus, comme par exemple les cellules postmitotiques

On peut utiliser deux techniques différentes pour introduire le gène :

- *In vivo* : injection directe du vecteur dans l'organe cible
- *In vitro* : prélèvement de cellules souches de l'individu à partir du sang de la moelle osseuse puis il faut introduire le vecteur dans les cellules prélevées, attendre la multiplication cellulaire pour qu'elles expriment le gène thérapeutique et les sélectionner avant de les réinjecter dans l'organisme du patient.

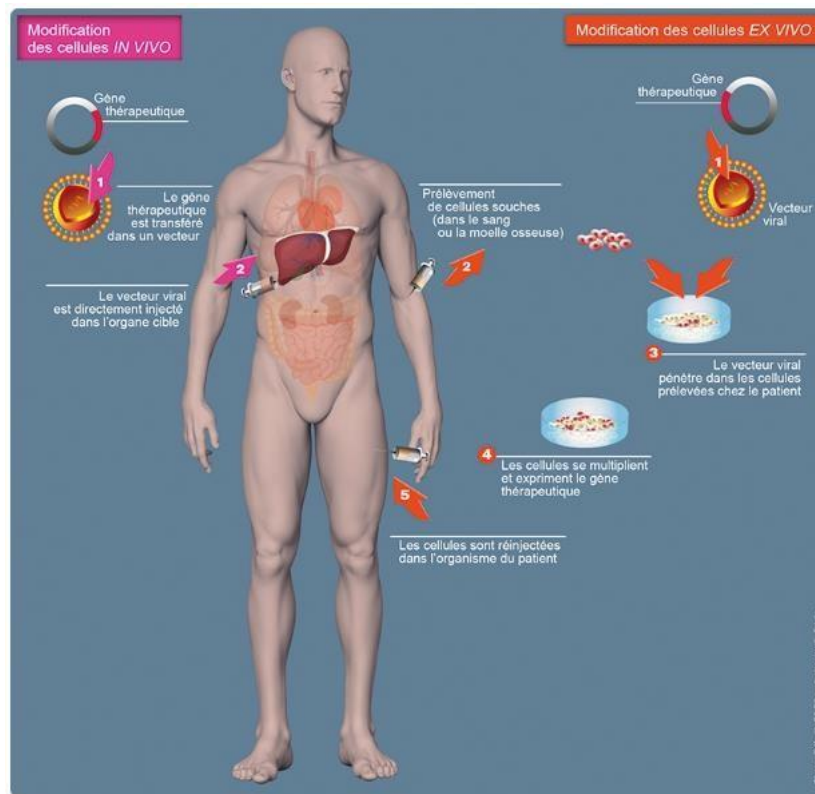


Figure 29 - Dessin simplifié des deux principales stratégies de thérapies génique : In vivo et Ex vivo (53)

Les thérapies géniques sont globalement bien tolérées et pourraient devenir des traitements de références pour certaines pathologies monogéniques.

Mais malgré ce succès, des effets indésirables peuvent survenir à long terme, il reste encore le problème de la présence des anticorps (Ac) dirigés contre les vecteurs à résoudre. Les réponses immunitaires peuvent empêcher une seconde injection du traitement. De nombreux chercheurs travaillent à ce sujet, en essayant, notamment, de développer des vecteurs non viraux.

Autre point important : il est encore difficile de produire des produits vivants à grande échelle. En effet, pour parfaire les bonnes pratiques de préparation et assurer l'innocuité, les vecteurs doivent tous être identiques. Pour que cela soit possible il faut travailler sur de nouvelles innovations technologiques et industrielles.

ii. Le vecteur : Virus adéno-associé

On détaillera ici, le virus adéno-associé (AAV). Il s'agit du virus utilisé dans les essais de thérapie génique pour le SA.

L'AAV, qui appartient à la famille des dépendovirus, est naturellement présent à l'état sauvage dans la nature. Bien qu'il soit capable d'infecter l'être humain, il doit, pour être pathogène, coïnfecter l'hôte avec un autre virus comme par exemple un adénovirus ou encore le virus de l'herpès.

L'AAV est un vecteur non intégratif. Il va pouvoir conférer une expression génétique dans des cellules ne se divisant plus. Il va s'exprimer tout au long de la vie de la cellule et mourir avec celle-ci. L'expression génétique sera donc stable à long-terme et ne provoquera pas d'inflammation ou de toxicité associée.

Il est le vecteur le plus utilisé pour les transferts in vivo. Malgré le fait que ce soit un vecteur efficace et bien toléré, son utilisation est parfois limitée à cause de l'existence d'Ac dirigés contre lui du fait de l'exposition naturelle que nous avons de son phénotype sauvage. Ces Ac peuvent limiter le nombre d'injections et jusqu'à en empêcher une deuxième. Pour tenter de résoudre ce problème, les chercheurs travaillent sur la diversité de leurs capsides. Elle permettra d'augmenter la variété des sérotypes et d'utiliser des traitements immunomodulateurs associés à la thérapie génique. Aujourd'hui on identifie plus d'une centaine de variantes de capsides d'AAV. On compte donc un nombre important de vecteurs qui pourront être choisis pour optimiser la délivrance du gène aux cellules cibles. Avec ces nouveaux développements dans la conception des vecteurs, l'AAV permet une délivrance globale du gène au SNC.

iii. Les approches de distribution dans le SNC

Comme précisé juste au-dessus, les nouvelles technologies du vecteur AAV permettent une délivrance du gène à l'ensemble du SNC. Pour cela, deux approches sont possibles :

- Des injections intra-parenchymateuses multiples qui fourniraient des poches d'expressions génétiques dans tout le cerveau
- Une transduction des épendymocytes, cellules tapissant les ventricules et qui assurent l'interface entre le SN et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Elles produisent elles-même le LCR. Ce dernier servirait de transporteur pour distribuer le vecteur à l'ensemble du SNC. Mais sachant que les épendymocytes se renouvellent environ tous les 130 jours et que l'AAV est un vecteur non intégratif, l'efficacité de cette méthode à long-terme reste à prouver

- Approche plus récente : utilisation de la voie axonale pour injecter les vecteurs. Ces voies vont permettre une plus grande propagation des vecteurs mais elles restent limitées aux neurones et à ceux qui se projettent sur la cible

iv. Application au SA (54,55)

Lorsqu'il y a un retard mental, on retrouve généralement un changement structural du cerveau. Or chez les personnes atteintes du SA, il n'y a pas d'anomalies anatomiques cérébrales. On en déduit que le déficit cognitif peut-être de nature biochimique par opposition au développement. Ce déficit se crée donc durant la période post-natale.

En 2011, Daily et son équipe avaient injecté le gène UBE3A via l'AAV directement dans l'hippocampe de souris porteuses du SA. Il s'agit de la première étude menée sur des souris adultes.

On rappelle avant toute chose qu'une quantité trop importante de la protéine UBE3A entrainerait des troubles autistiques. Il est donc essentiel de trouver un équilibre stable de la quantité d'UBE3A. (55)

Après analyse des résultats de l'étude, on s'aperçoit que l'ajout du gène UBE3A dans l'hippocampe entraine une amélioration significative de l'apprentissage et des fonctions cognitives. En revanche, la coordination motrice ne semble pas s'être améliorée. Ce manque d'amélioration n'était pas surprenant car aucune production protéique du gène UBE3A ; E6-AP n'a été détectée dans le cervelet. Or cette structure de l'encéphale a un rôle majoritaire dans le contrôle de la fonction motrice.

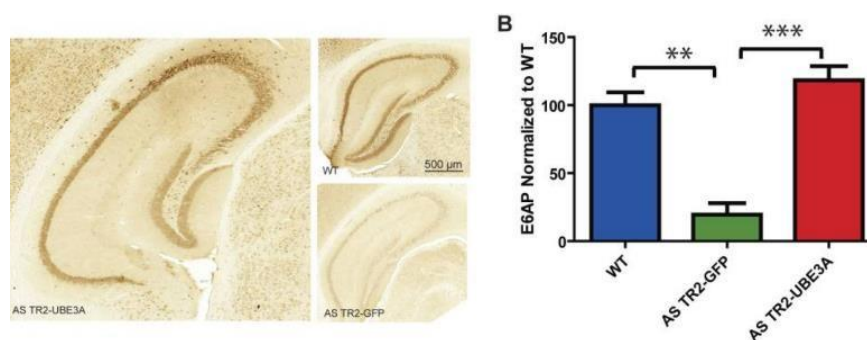


Figure 30 – Quantité de la protéine UBE3A dans l'hippocampe après une injection d'AAV

(A) Coupe de l'hippocampe montrant la quantité de E6-AP, l'image de gauche représente la coupe d'un cervelet de souris traité par thérapie génique, celle en haut à droite la coupe d'une souris de phénotype sauvage, en bas à droite coupe d'une souris SA non traitée. Plus les lignes sont foncées et plus il y a présence de protéine UBE3A

(B) Analyse quantitative de l'expression de E6-AP dans l'hippocampe avec, de gauche à droite, la quantité de protéine UBE3A chez les souris de phénotypes sauvages, en vert la quantité de la protéine chez les souris porteuses du SA et en rouge, la quantité de protéine chez les souris porteuses du SA et traitées par thérapie génique. (54)

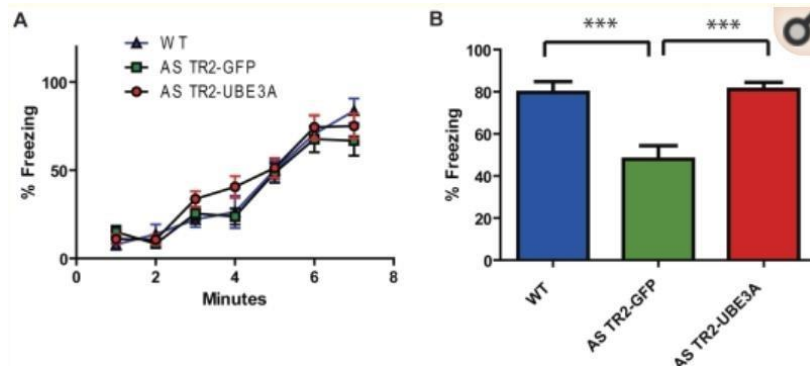


Figure 31 – Analyse de modifications dans l'apprentissage associatif après l'injection d'AAV
 WT : souris de phénotype sauvage ; AS TR2-GFP : souris porteuses du SA ; AS TR2-UBE3A : souris porteuses du SA traitées par thérapie génique (54)

Le graphique (A) nous montre que les trois groupes de souris étaient capables de geler dans les mêmes conditions. Cependant, en analysant le diagramme (B) on s'aperçoit que les souris traitées par thérapie génique ont gelé au même rythme que les souris de phénotypes sauvages. Les souris traitées ont donc permis de démontrer que, grâce à la thérapie génique, une amélioration significative de l'apprentissage était possible.

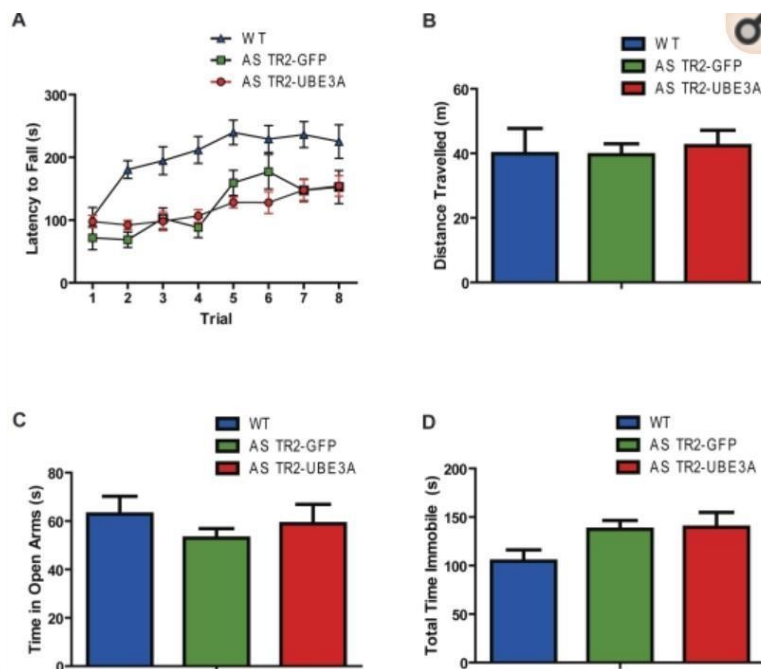


Figure 32 - Analyse des modifications de la coordination motrice après l'injection d'AAV
 En (A) : temps de latence de la chute, en (B) : distance totale parcourue pendant l'essai, en (C) : Temps passé dans le labyrinthe permettant de déterminer l'anxiété, en (D) : temps totale passé immobile dans le labyrinthe
 WT : souris de phénotype sauvage ; AS TR2-GFP : souris porteuses du SA ; AS TR2-UBE3A : souris porteuses du SA traitées par thérapie génique (54)

En analysant ses graphiques, on s'aperçoit qu'aucun résultat n'est significatif. Les souris porteuses du SA présentent les mêmes caractéristiques de coordination motrice, de niveaux d'activité ou d'anxiété que les souris porteuses du SA non traitées.

Cette étude est un premier pas dans le traitement du SA en thérapie génique. Elle est encourageante pour le futur puisque que les tests sont réalisés chez des souris adultes et suggèrent que l'amélioration des fonctions cognitives ou de l'apprentissage apporté par la thérapie génique pourraient toucher les jeunes atteints du SA comme les adultes.

v. Laboratoire spécialisé dans la thérapie génique : Agilis Biotherapeutics Inc.

Il existe des laboratoires spécialisés dans le domaine de la thérapie génique.

On peut citer Agilis Biotherapeutics Inc. (Cambridge, MA) qui est une société de biotechnologie spécialisée dans les thérapies géniques sur les maladies génétiques rares affectant le SNC. En 2016, elle rachète la licence lui donnant l'exclusivité mondiale pour la thérapie génique pour le traitement du SA. En partenariat avec le docteur Edwin Weeber et le docteur Kevin Nash, elle réalise des recherches de développement sur la vectorisation du gène UBE3A.

Commençons par rappeler que dans le SA, le gène UBE3A n'est manquant que dans les neurones du fait de sa nature imprimée et de son absence d'expression paternelle. C'est pourquoi le laboratoire utilise l'AAV comme transporteur du gène manquant UBE3A dans les neurones et pour l'implanter dans le noyau afin que les cellules puissent produire l'E6-AP, protéine absente chez les personnes porteuses du SA. Puisque ce sont les neurones qui sont ciblés et qu'ils ne se divisent pas, l'expression génétique devrait persister de nombreuses années dans ceux-ci et permettre d'améliorer le phénotype des sujets porteurs du SA durant une longue période. Cela veut aussi dire que seuls les neurones recevant le vecteur bénéficieront des bienfaits de la thérapie génique.

Le but de cet essai est de délivrer au niveau cérébral une injection contenant le vecteur codant et le gène. Elle permettrait alors de remplacer le gène UBE3A manquant ou défectueux chez les personnes atteintes du SA. Cette injection se fera soit dans le LCR soit dans le cerveau directement.

L'introduction du gène UBEA3 chez les personnes porteuses du SA devrait permettre de produire le protéine UBE3A et ainsi favoriser un développement normal des fonctions qui en découlent. (56)

Pour le moment Agilis Biotherapeutics Inc. travaille encore sur les études animales et sur l'optimisation de la construction d'ADN. Ils testent différentes capsides d'AAV afin de garantir une efficacité et innocuité optimale de l'injection. Une fois la « meilleure » capside déterminée, le laboratoire va pouvoir se concentrer sur le développement du traitement.

Le développement complet du traitement est estimé à 7 – 10 ans. Déjà en phase préclinique et de développement, le laboratoire tente aujourd'hui de créer une version humaine. Comme dit précédemment il est encore difficile de produire à grande échelle des « emballages de capside » contenant le même gène. Dès lors qu'ils auront trouvé le procédé de fabrication adapté, un essai d'innocuité pourra être inauguré sur des patients porteurs du SA. On passera alors à la phase I de l'essai clinique. Une fois cette phase validée et donc la dose adéquate trouvée pour garantir la sécurité des patients, les phases II puis III de l'essai pourront commencer.

Cependant, il n'existe actuellement pas d'échelle de mesures des résultats pour les personnes atteintes du SA. C'est pourquoi, pour que la FDA accepte l'avancement du traitement, des critères d'amélioration doivent être déterminés pour prouver l'efficacité du traitement. Le laboratoire s'entoure de médecins, familles de patients et soignants pour collecter un maximum de données et cibler en priorité les symptômes nécessitant une résolution ou amélioration. Agilis Biotherapeutics Inc. pourra ensuite déterminer s'il existe un test sensible et objectif pour chaque symptôme.

d. Activation de l'allèle paternel UBE3A

On rappelle que chez toutes les personnes porteuses du SA une partie du bras paternel du chromosome 15 est réduite au silence à cause d'un ARN antisens, l'UBE3A-ATS.

Les champs de stratégies thérapeutiques permettant le traitement du SA s'élargissent. De plus en plus d'équipes de recherche se penchent sur le sujet. Elles sont encourageantes pour l'avenir puisque, bien que pour le moment ces stratégies ne soient testées sur des modèles murins, les résultats semblent prometteurs.

Jusqu'à 2013, les études portaient uniquement sur le fait que l'UBE3A paternel était régulé négativement par l'UBE3A-ATS.

- i. Arrêt prématuré de l'UBE3A-ATS par insertion d'une cassette poly(A)
(57)

En 2013, l'étude de Meng et al., avait pour but de déterminer une approche thérapeutique permettant de traiter le SA. Elle va permettre de démontrer que grâce à la suppression de

l'ARN ATS l'activation de l'allèle UBE3A paternel est possible et permettra d'améliorer le phénotype des souris.

1. Activation de l'expression de l'allèle paternel UBE3A

L'étude qui va suivre va permettre de déterminer si l'amélioration du phénotype chez les souris porteuses du SA est possible. Pour cela, les experts vont appauvrir l'allèle paternel de son ARN-ATS. C'est ce transcrit ATS qui empêche, chez les personnes porteuses du SA, la transcription de l'UBE3A paternelle et donc la synthèse de la protéine.

Elle va permettre de confirmer qu'il est possible, chez la souris, d'améliorer de nombreux symptômes comme la motricité, le déficit cognitif ou métabolique. Pour cela, les scientifiques vont chercher à réactiver le gène UBE3A paternel grâce à une cassette poly(A). Cette dernière va permettre de diminuer la transcription de l'ARN ATS du gène paternel pour restaurer une activité, normalement absente du fait de l'ATS, normale.

2. Mécanisme moléculaire de l'empreinte génomique

Dans un premier temps, nous allons éclaircir le mécanisme moléculaire sous-jacent de l'empreinte génomique. Il est essentiel à comprendre pour développer des thérapies permettant de traiter le SA. On sait maintenant que l'UBE3A fait partie de la poignée de gène soumis à l'empreinte génétique. Dans la région cérébrale, la protéine est exprimée uniquement par l'allèle maternel, l'allèle paternel reste quant à lui silencieux. Alors que dans les autres organes, la protéine UBE3A est exprimée par l'allèle maternel et paternel.

Les promoteurs de l'UBE3A paternel et maternel restant non méthylés dans le cerveau, la méthylation ne permet donc pas d'expliquer le silence de l'allèle paternel au niveau cérébral. Le gène reste finalement actif mais l'ARN-ATS « bloque » le processus d'élongation de la transcription. L'UBE3A paternel garde, en plus, des facteurs de pré-initiation à la transcription puisqu'on retrouve des UBE3A pré-ARNm sur les allèles maternels et paternels, mais aussi les modifications prévues pour l'activation des histones.

Au vu de ces mécanismes, il suffirait en théorie de bloquer ou faire disparaître le transcrit ATS du gène UBE3A paternel pour permettre la synthèse de la molécule manquante et donc permettre le bon développement de l'individu.

En résumé, le gène UBE3A paternel aurait donc la capacité de remplacer l'UBE3A maternel absent chez certaines personnes atteintes du SA. L'UBE3A-ATS a finalement un rôle direct dans la suppression de l'UBE3A paternel.

Pour ce qui est de sa localisation, on sait que l'UBE3A-ATS n'est présent que dans les noyaux cellulaires et plus particulièrement au niveau du bulbe olfactif, du néocortex, de l'hippocampe, du cervelet et du cerveau postérieur. L'UBE3A-ATS reste proche de son site de transcription après sa synthèse.

Bien que le mécanisme ne soit pas encore complètement résolu, **l'UBE3A-ATS a un rôle direct pour réduire à silence le gène UBE3A paternel.**

3. Favorisation de la transcription du gène paternel par suppression de l'UBE3A-ATS

Afin de tester l'hypothèse qu'il est possible d'activer la transcription du gène UBE3A paternel au niveau cérébral, les chercheurs ont inséré une triple cassette poly(A) en aval de ce dernier. La queue poly(A) est nécessaire pour stopper la transcription par l'ARN polymérase II. Elle a un rôle dans la protection du gène contre sa dégradation, son transport du noyau vers le cytoplasme et dans le recrutement du ribosome pour permettre le démarrage de la traduction du gène. (58)

L'insertion de la queue poly(A) entre le gène UBE3A et *Snord115* va empêcher le chevauchement entre le gène actif et le transcrit ATS.

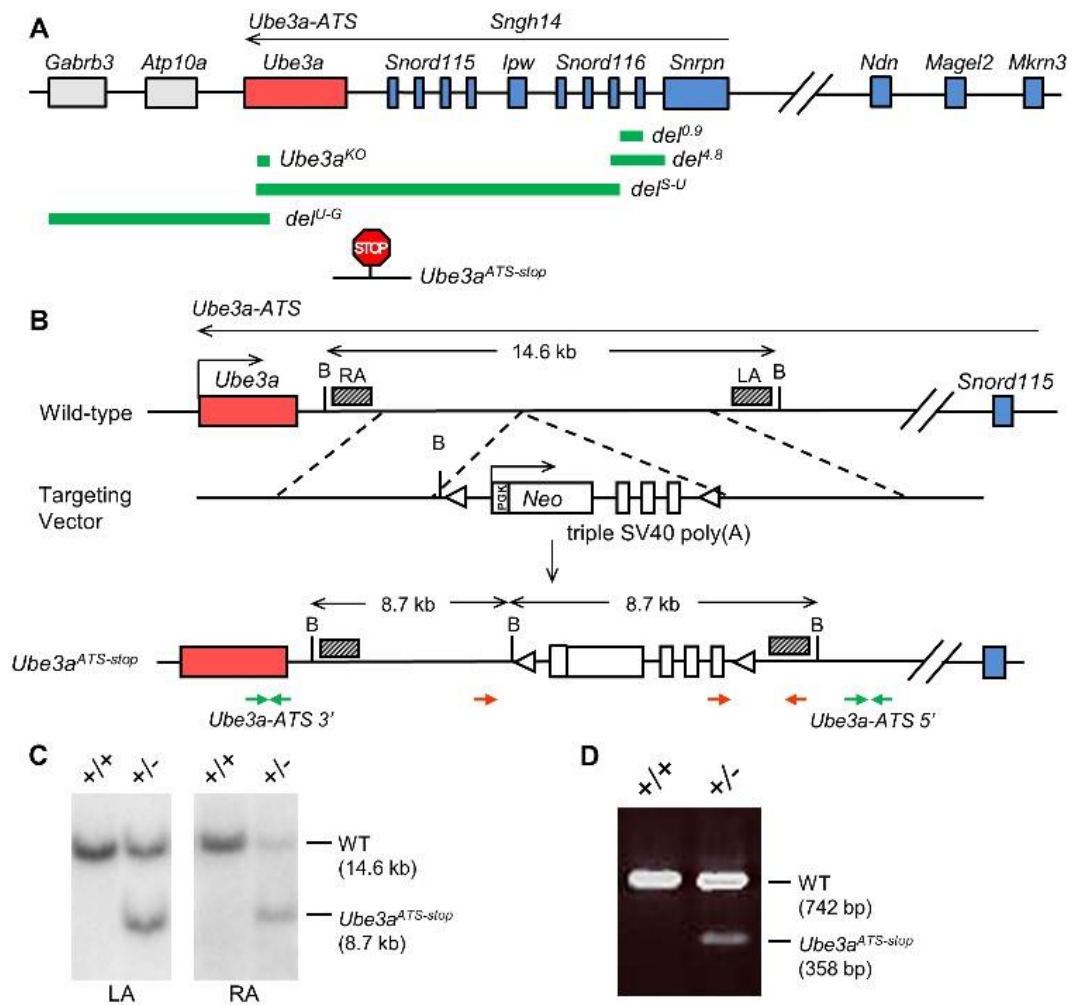


Figure 33 - Insertion de la cassette poly(A) (57)

en (A) : Structure génomique de la région AS et du syndrome de Prader-Willi. Les gènes en bleus sont ceux exprimés paternellement, en rouge maternellement et en gris les gènes bi-alléliques. Le site d'insertion de la cassette poly(A) dans l'allèle *Ube3a* *ATS-stop* est indiqué par le signe « STOP », en (B) : Locus de type sauvage (WT) et en dessous le locus avec la queue poly(A) (*Ube3a* *ATS-stop*), en (C) : Analyse des résultats par Southern blot, en (D) : Analyse des résultats par PCR

Après analyse de (C) et (D), on identifie nettement les différents fragments. Sans la queue poly(A) et chez une souris normale, il y a qu'un seul fragment de 14,6 kb ou 742 pb. Or lorsque le transcrit antisens est « paralysé » l'allèle mutant ne représente que 358 pb contre 742 pour un allèle WT. On obtient bien deux fragments.

À la vue de l'analyse de ces premiers résultats on s'aperçoit qu'au-delà de la cassette, le niveau d'expression de UBE3A-ATS est plus faible, et celui de l'UBE3A-ATS/stop, à l'inverse, augmente.

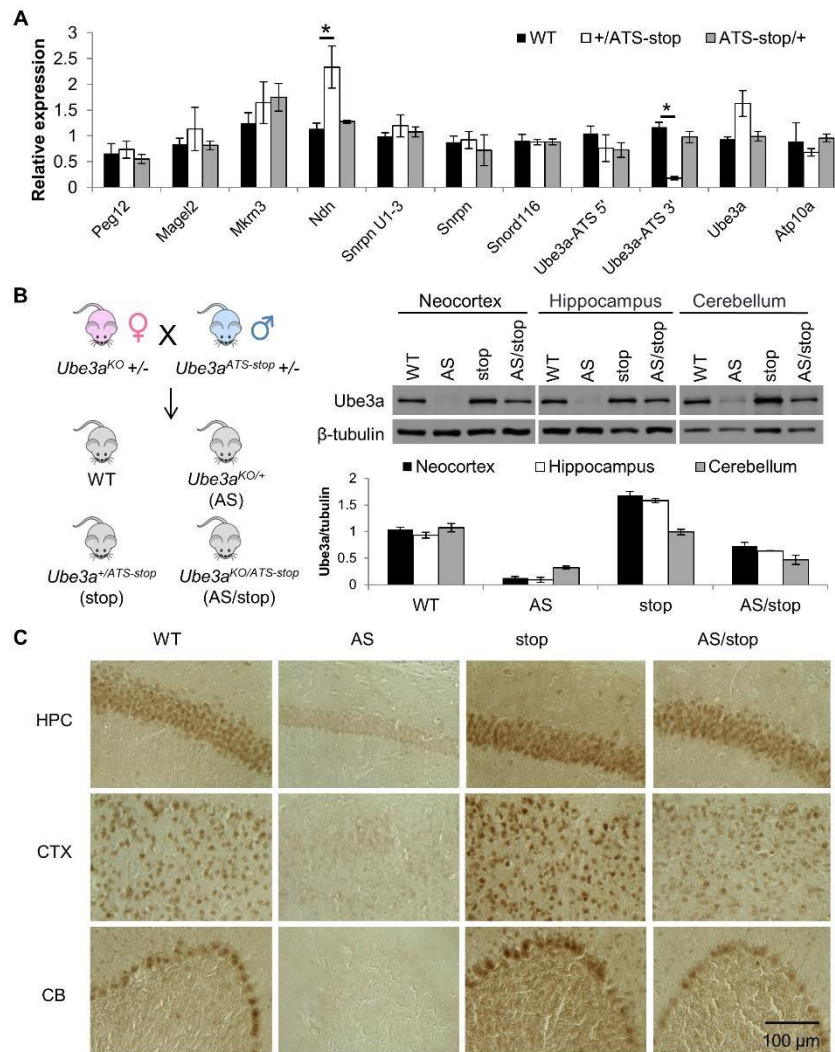


Figure 34 - Expression de différents gènes après insertion de la cassette poly(A)

En (A) : Profil d'expression des gènes des 3 lots de souris dans la région SA, en (B) : Descendance de souris hétérozygotes, en (C) : Coupes de différentes zones du cerveau de souris (HPC : hippocampe, CTX : cortex cérébral, CB : cervelet) (57)

En noir : profil d'expression chez les souris de type sauvage (WT) ; en gris : profil d'expression des différents gènes chez les souris porteuses du SA (AS), en blanc : profil d'expression des différents gènes chez les souris porteuses du SA avec insertion de la cassette poly(A)

Lors de ces tests, l'équipe de recherche s'est penchée sur l'expression de différents gènes mentionnés en (A). Elle compare la quantité de l'expression chez une souris normale (WT), atteinte du SA (AS), héritant de l'UBE3A-ATS/stop maternellement (ATS-stop/+) ou paternellement (+/ATS-stop). Afin de déterminer la localisation du gène UBE3A chez les 4 groupes de souris, un Western blot est réalisé dans le néocortex, l'hippocampe et le cervelet. Pour terminer l'analyse, une coupe des trois parties du cerveau est réalisée puis colorée avec un colorant « anti-UBE3A » qui va venir « colorer » les parties où la protéine est présente.

Après analyse des graphiques et images, on remarque que chez les souris AS/stop, la protéine UBE3A est activée à plus ou moins 70% dans le néocortex, 60% dans l'hippocampe et environ

50% dans le cervelet si on compare les résultats à ceux du phénotype sauvage. Alors, qu'en comparaison, chez les souris porteuses du SA, la protéine est presque totalement absente. *A contrario*, l'expression des autres gènes présents sur cette région du chromosome n'est pas modifiée.

Lorsque l'on bloque d'ARN-ATS la protéine n'est pas active à son maximum, cependant cela peut être dû à l'impossibilité de détecter l'ensemble des ARN-ATS. 20% d'entre eux semblent indétectables.

Grâce à la coloration anti-UBE3A, on peut visualiser la présence de la protéine dans la plupart des régions du cerveau chez les souris AS/stop, à l'image des souris WT. Le modèle d'expression se superpose presque en comparant ces deux phénotypes.

On peut donc en conclure qu'en rajoutant un poly(A) sur le gène, l'ARN-ATS diminue. Cette diminution permet la resynthèse de la protéine UBE3A.

Maintenant que la production de la protéine est rétablie, il reste à déterminer si elle a un rôle positif sur les défauts phénotypiques.

Ce troisième test va permettre de montrer que l'expression de UBE3A paternel a la capacité de rétablir un profil phénotypique presque normal chez des souris porteuses du SA initialement.

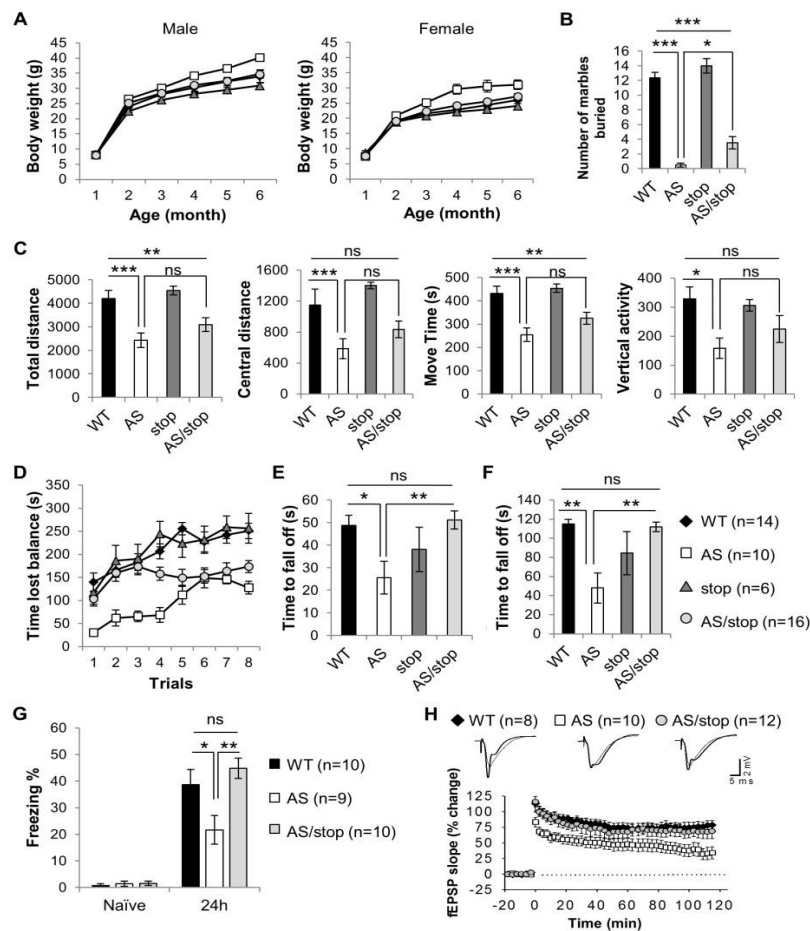


Figure 35 - Expression phénotypique des différents modèles de souris (57)

Les graphiques ou courbes noirs représentent des modèles sauvages (WT), les blancs sont issus de souris porteuses du SA (SA), les gris foncés sont des modèles chez qui on a empêché l'action de l'ARN-ATS paternel (stop), et enfin, en gris clair, ce sont des souris porteuses du SA et sans ARN-ATS (AS/stop).

En (A), on retrouve les courbes de croissance des souris mâles et femelles. On observe une superposition des courbes WT et AS/stop. L'inhibition de l'ARN-ATS chez les souris SA permet un retour à une croissance identique à celle des souris normales.

En (B) : le test d'enfouissement du marbre mesure le comportement répétitif retrouvé dans les phénotypes autistiques. On remarque que chez les souris SA, l'exécution de cette tâche est très altérée. On relève une légère amélioration chez les souris AS/stop. Bien que légère, cette augmentation reste significative.

En (C) : l'essai en plein champs. Il permet de tester l'hyperactivité et la faible durée d'attention. A la différence des humains, les souris SA montrent une hypoactivité. Et malgré une légère augmentation des souris AS/stop, les résultats des tests ne sont pas significatifs.

En (D), (E), (F) : les essais se sont portés sur l'ataxie et la difficulté de mouvement. Ce sont des défauts importants chez les personnes porteuses du SA. L'amélioration des coordinations motrices des souris AS-stop par rapport aux souris AS est significative puisqu'elles retrouvent presque les mêmes capacités que les souris WT.

En (G) : on teste les problèmes d'apprentissage et de mémoire des souris grâce à un test de conditionnement à la peur. Les souris AS ne semblent pas effrayées et ne semblent pas évoluer suite aux situations précédentes. Alors que les souris traitées adoptent un comportement similaire à celui des souris WT.

Au vu de ces résultats, on peut conclure que l'expression de l'UBE3A paternel améliore les défauts phénotypiques dans le modèle de souris AS. En effet, elles présentent une inversion complète de l'obésité, des améliorations sur la coordination des mouvements, de la mémoire ou encore des troubles autistiques parfois présents.

Ces premières recherches sont encourageantes et confirment l'intérêt clinique de l'activation de la protéine UBE3A paternelle dans le traitement du handicap. Aujourd'hui les tests ne sont réalisés que sur des souris. Malgré cela l'inhibition du transcrit ATS constitue une stratégie prometteuse pour le développement d'un traitement du SA.

Il reste à déterminer la quantité nécessaire de protéine pour améliorer significativement le phénotype de chacun. Lors de ces essais, après inactivation de l'ARN-ATS, la quantité de UBE3A traduite dans les différentes parties cérébrales chez les souris SA est de 50 à 70% en comparaison aux souris de phénotypes sauvages.

vi. Utilisation des oligonucléotides antisens (59)

Nous allons maintenant étudier une étude datant de 2015, menée par F. Rigo et son équipe.

Le but de cette recherche est de développer une thérapeutique afin de traiter le SA en réduisant l'UBE3A-ATS grâce à des oligonucléotides antisens (ASO).

Comme expliqué dans l'étude précédente, la réduction de l'UBE3A-ATS entrainerait une augmentation du taux de protéine UBE3A et permettrait l'amélioration des déficits cognitifs.

Cet essai est le premier à appliquer une méthode spécifique à notre séquence d'ARN et à être cliniquement réalisable pour restaurer l'expression de l'allèle paternel UBE3A.

1. Définition des ASO

Les ASO sont de petits fragments d'ARN ou d'ADN (~ 16 nucléotides) pouvant se lier de manière complémentaire et spécifique à l'ARN. Ils ont la capacité de bloquer l'ARN et ainsi empêcher la synthèse de protéines et donc le bon fonctionnement du gène. (60,61)

2. Mécanisme d'action

Il existe deux classes d'ASO :

- Ceux entraînant la dégradation de l'ARNm, les oligonucléotides ribonucléase H-dépendants (type GapmeR)
- Et ceux qui vont occuper une région spécifique de l'ARN et donc empêcher la traduction ou l'épissage. Ce sont les oligonucléotides stérique-bloquants

Dans le cas du traitement du SA, les ASO utilisés sont les ASO ribonucléase H-dépendants. La RNA-H va hydrolyser le brin d'ARN du complexe ASO/ARN. L'ARN sera ensuite dégradé par des exonucléases. (60)

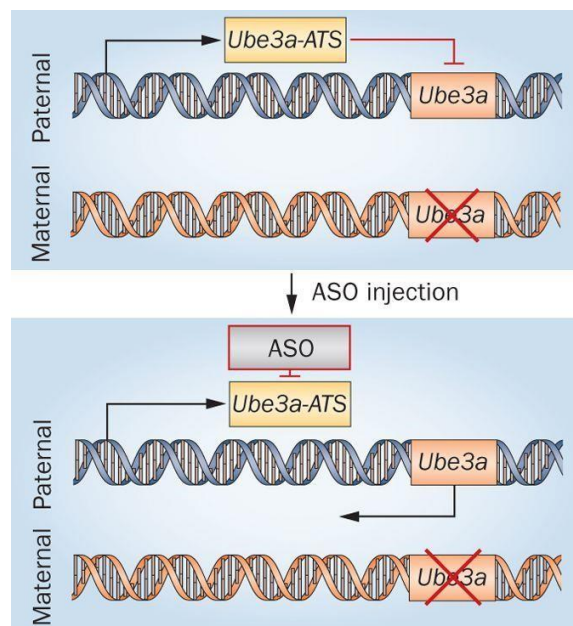


Figure 36 - Activation transcriptionnelle de la protéine UBE3A grâce aux ASO
L'injection d'ASO permet de bloquer l'UBE3A-ATS et donc de rendre l'allèle paternel actif, la protéine UBE3A pourra donc être traduite (62)

Le gène UBE3A est actif sur le bras maternel chez une personne neurotypique. Or, on sait que chez les personnes atteintes du SA le gène maternel UBE3A est inactif. Le gène UBE3A paternel est, lui, constamment inactif à cause de l'UBE3A-ATS. Lorsque l'on injecte des ASO

spécifiques à l'UBE3A-ATS, on s'aperçoit que cet ATS n'est plus actif et qu'ainsi la protéine UBE3A paternel peut être traduite.

L'inhibition de l'UBE3A-ATS est une condition nécessaire pour permettre la production de la protéine.

Nous allons maintenant étudier comment les ASO ont permis de réduire de plus de 90% l'UBE3A-ATS.

Dans un premier temps l'étude est basée sur des cultures de neurones de souris. Nous verrons ensuite l'application des ASO *in vivo* chez la souris.

3. Etude *in vitro*

Les ASO sont complémentaires d'une région de 113 kb de UBE3A. Comme expliqué précédemment, une fois hybridé au brin d'ARN cible, l'ASO va entraîner la dégradation de l'ARNm du transcrit ATS et ainsi permettre la traduction de la protéine.

Après analyse des résultats ci-dessous, on s'aperçoit que, malgré un précurseur commun, la présence des ASO ne modifie pas l'expression des gènes plus longs présents sur ce même bras chromosomique. Cette stabilité est essentielle car la modification des autres gènes tels que *Snrpn*, *Snord116* ou *Snord115* est associée à un autre syndrome, le syndrome de Prader-Willi (SPW) (figures d, e, f).

A l'inverse les ASO utilisés contre l'UBE3A-ATS vont permettre de faire diminuer la quantité de transcrit ATS et donc d'augmenter le taux de protéine UBE3A fonctionnelle (figures d, g, h).

Des études similaires ont été faites avec le Tocotécan. A l'image des ASO, le Tocotécan permettait l'augmentation de l'UBE3A et la diminution de l'UBE3A-ATS. Mais il faisait diminuer en parallèle les autres gènes du bras chromosomique. Il était donc susceptible de causer d'autres anomalies chez les personnes traitées.

Lors de ces essais, on s'aperçoit que les ASO ont la capacité de moduler l'expression de UBE3A de manière dose-dépendant et de façon durable dans le temps (figure d).

Un traitement par ASO permettrait d'augmenter spécifiquement la quantité d'UBE3A sans modifier celle de gènes alentours.

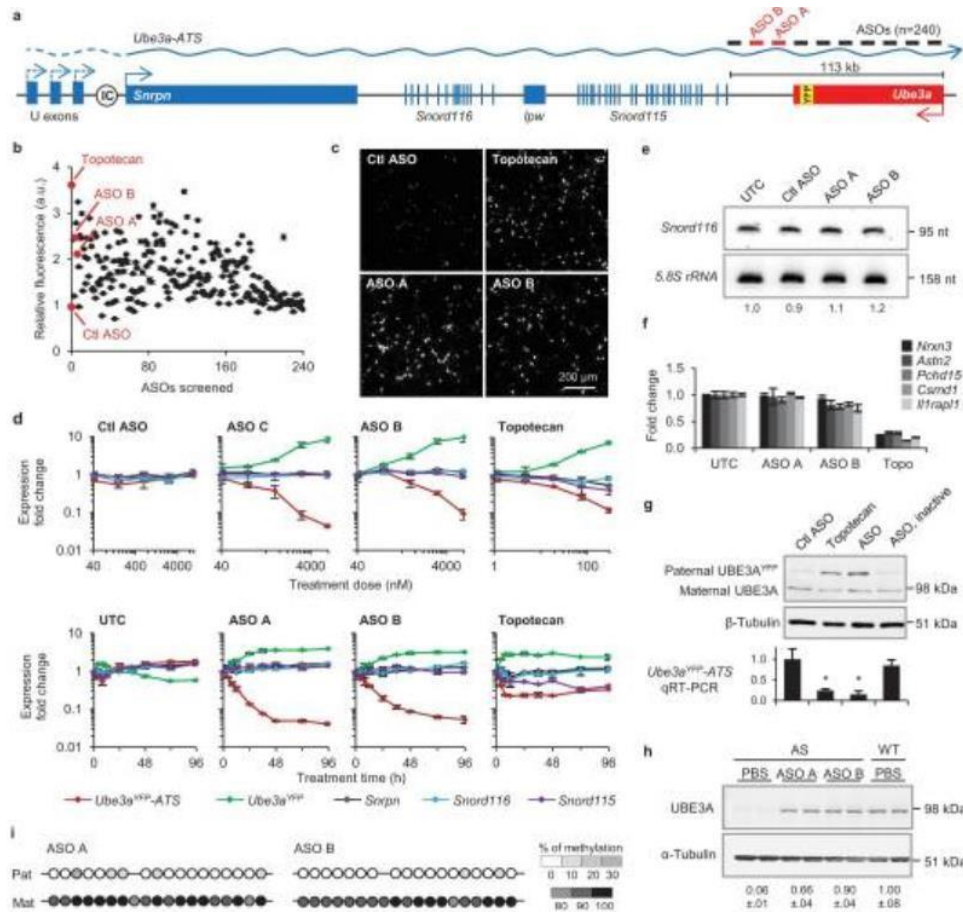


Figure 37 - Dissociation de l'allèle paternel UBE3A par des ASO ciblés UBE3A-ATS dans des neurones de souris en culture (59)
 Avec en (a) : Schéma du locus génomique UBE3A, (b) : Fluorescence de l'UBE3A YFP (A.U), (c) : Imagerie de la fluorescence YFP, (d) : Niveau d'ARNm normalisés dans les neurones en fonction des doses croissantes ou de la durée croissante, (e) : Niveau d'expression de Snord116, (f) : Niveau d'ARNm des gènes longs, (g) : Niveau d'UBE3A paternel et UBE3A-ATS, (h) : Quantification de la quantité d'UBE3A présent

On peut en conclure que la réduction du transcrite ATS paternel est nécessaire à l'activation du gène paternel et va ainsi permettre la production de la protéine UBE3A, absente chez les personnes atteintes du SA.

4. Etude *in vivo*

Dans cette deuxième partie de l'étude, F. Rigo et son équipe ont cherché à savoir si l'administration par les systèmes nerveux était possible chez la souris.

Ils ont d'abord injecté une dose unique d'ASO dans le ventricule latéral des souris. A première vue, le traitement semble bien toléré, aucun effet indésirable n'est détecté.

Durant les quatre semaines suivant l'injection aucun changement n'est observé. Le poids corporel, l'expression des marqueurs astrocytaires sont restés identiques. C'est à partir de la cinquième semaine que les ASO A et B réduisent la quantité d'ARN UBE3A-ATS de 60 à 70%

par rapport à une souris non traitée porteuse du SA. Suite à cette diminution, la protéine UBE3A est en hausse (figure a, b).

Si on compare le taux d'UBE3A d'une souris traitée avec celui d'une souris saine, on note une augmentation de la protéine de :

- 82 ± 7 % dans le cortex
- 33 ± 3 % dans l'hippocampe
- et 73 ± 33 % dans la moelle épinière

L'absence de modulation des gènes *Snrpn*, *Snord116* et *Snord115* est toujours vraie lors de ces expériences *in vivo* (figure a).

On peut alors confirmer que l'injection unique d'une dose d'ASO entraîne bien la réduction de UBE3A-ATS et donc une augmentation de la protéine en découle.

La réduction du transcrit ATS débute donc un mois après l'injection et ne retrouve son niveau basal qu'à partir de la 20^{ème} semaine post-injection (figure d).

Cette durée d'action est possible grâce à la longue stabilité de l'oligonucléotide et à la durée de l'expression de la protéine UBE3A paternelle (figure d).

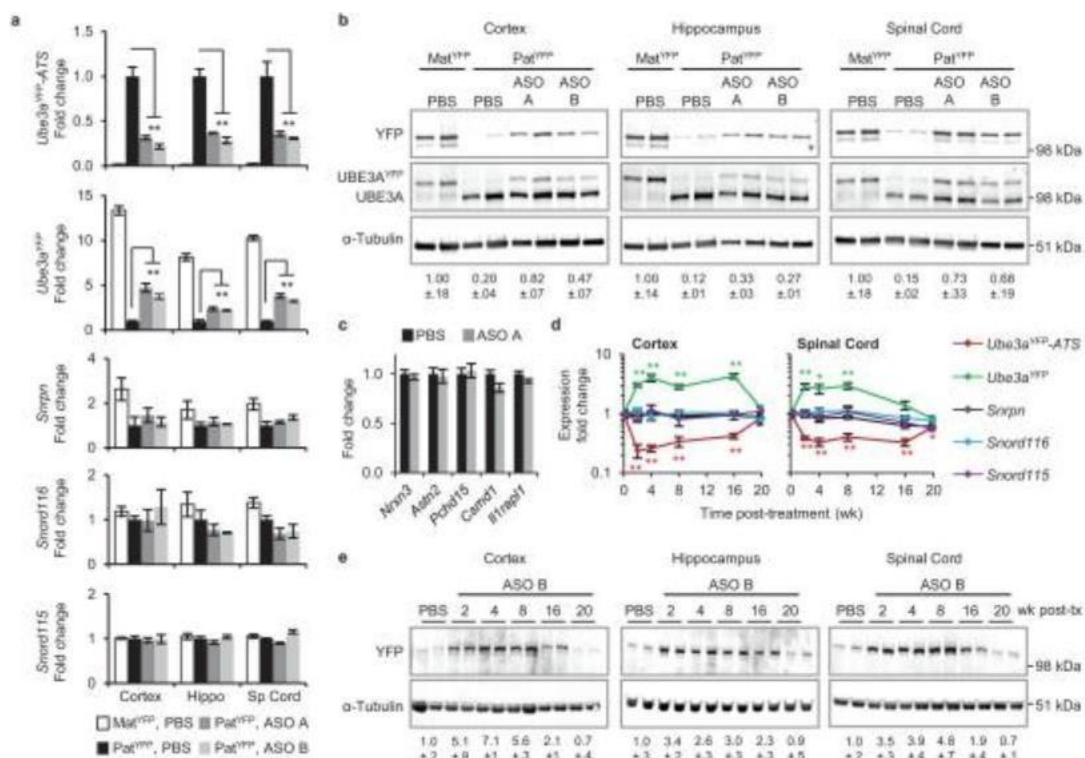


Figure 38- Résultat 4 semaines après une injection unique d'ASO UBE3A-ATS

en (a) : Niveau d'ARNm de l'UBE3A-ATS, UBE3A et des autres gènes, (b) : Niveau d'ARNm de l'UBE3A dans le cortex, l'hippocampe et la moelle épinière, (c) : Niveau d'ARNm des autres gènes, (d) et (e) : Niveau d'ARNm de UBE3A, UBE3A-ATS et des autres gènes au niveau du cortex et de la moelle épinière de 2 à 20 semaines après l'injection de ASO (59)

La présence de la protéine est en plus confirmée par une immuno-localisation sur des coupes cérébrales.

En observant la coupe coronale du cerveau entier, on s'aperçoit que la distribution des ASO est bilatérale et s'étend donc à tout le cerveau.

L'hybridation *in situ* nous permet de confirmer la régulation négative de l'UBE3A-ATS et la présence de la protéine UBE3A dans les cellules positives à l'ASO.

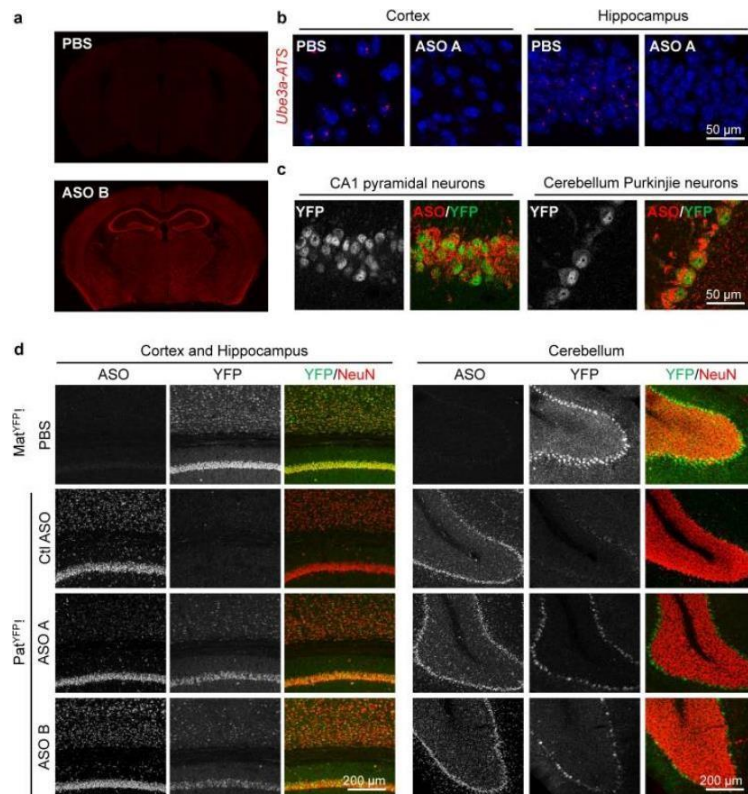


Figure 39 - Imagerie des coupes cérébrales 4 semaines après l'injection des ASO en (a) : Immunofluorescence sur une coupe du cerveau entier, en (b) : Hybridation *in-situ* de UBE3A-ATS, en (c) : Coloration à fort grossissement de UBE3A et ASO, en (d) : Immunofluorescence des ASO, UBE3A et NeuN dans les régions critiques du cerveau (59)

Après avoir analysé ces coupes, on peut affirmer que la distribution du gène paternel est généralisée et s'étend à tout le cerveau. En absence de l'UBE3A-ATS, la quantité d'UBE3A augmente au niveau du cortex, de l'hippocampe et du cervelet.

Pour atteindre 100% d'expression d'UBE3A chez les souris traitées, une injection intrahippocampique est réalisée.

Nous pouvons observer que les souris SA traitées retrouvent un phénotype comparable à celui des phénotypes sauvages.

Les souris SA ont retrouvé un poids normal un mois après le traitement : le facteur obésité a été corrigé. Le test de la peur nous permet de voir que, traitées, elles ont une mémoire comparable à celle des souris sauvages.

Une dernière étude est réalisée pour déterminer les modifications phénotypiques des souris SA traitées.

Quatre semaines après l'injection, les souris sont soumises à des tests comportementaux. Le phénotype des souris porteuses du SA devient comparable à celui des souris saines.

Le test de la peur contextuelle permet d'évaluer la mémoire de l'animal. Cette dernière augmente pour devenir équivalente à celle des souris saines.

Alors que les souris non traitées porteuses du SA ont un poids largement supérieur à la norme, celui des souris traitées diminue et tend vers celui des souris saines.

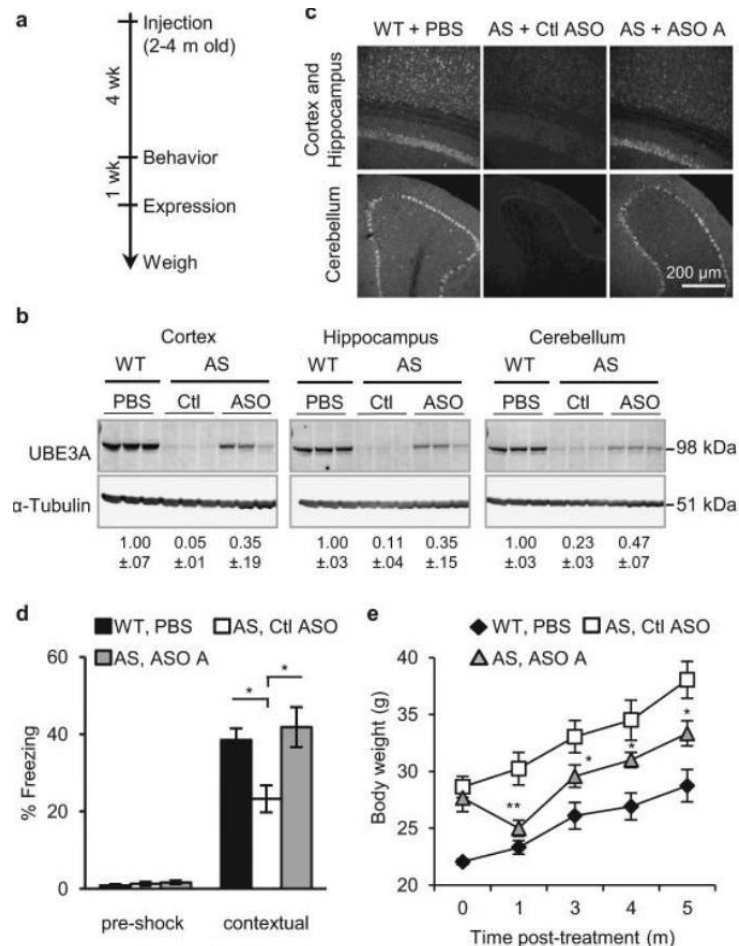


Figure 40 - Analyse du phénotype des souris traitées par rapport à celles porteuses du SA non traitées et celles de phénotype sauvage (59)

en (a) : Calendrier expérimental, en (b) : Quantification de UBE3A par western-blot dans différentes régions cérébrales, en (c), Immunofluorescence de UBE3A dans les régions critiques cérébrales, en (d) : Résultats du test de conditionnement à la peur, en (e) : Courbe de croissance des souris femelles de même âge

vii. Conclusion des deux études précédentes

Les résultats présentés sont réjouissants.

D'autant plus que l'organisation génomique et la régulation du centre de contrôle de l'empreinte sont hautement conservées entre la souris et l'homme. Grâce à ce mécanisme, on devrait trouver les mêmes résultats chez l'homme que chez la souris, à savoir une diminution de l'UBE3A-ATS et une augmentation de la protéine par augmentation de son ARNm.

Cependant, chez l'homme, une inversion phénotypique totale va sûrement devoir demander une injection d'ASO avant une fenêtre de développement critique, un temps de récupération plus long que pour les souris ou alors un niveau d'induction d'UBE3A plus élevé.

La thérapie ASO a été testée chez des primates non humains. Pour le moment, il n'y a pas d'évènements indésirables à déclarer. Les ASO sont bien tolérés, la distribution cérébrale est étendue et la longue stabilité et durée d'action des ASO établissent un cadre prometteur en tant que nouvelle stratégie thérapeutique viable pour traiter le SA.

IV. Conclusion

Le SA est un handicap entraînant de sévères troubles neurologiques. Il fait partie des maladies génétiques rares et graves. Au moment de sa découverte, peu de chercheurs se sont penchés sur cette pathologie du fait du caractère peu spécifique du handicap. Malgré une découverte lente du syndrome, on sait depuis déjà plusieurs années, qu'il est dû à une absence de l'allèle maternel 15q11q13. Cet allèle code la protéine UBE3A. Bien que son mécanisme ne soit pas encore totalement élucidé, on sait tout de même qu'elle est nécessaire au bon fonctionnement cellulaire.

Difficile à diagnostiquer, le nombre de cas par naissance est sans doute sous-estimé par rapport à la réalité. En effet, les caractéristiques du handicap restent très variables d'un individu à l'autre. Néanmoins, toutes ces personnes présentent, à un degré plus ou moins accentué, un retard de développement, une déficience intellectuelle, des troubles moteurs, du comportement, de l'apprentissage, de la parole, une épilepsie ou encore des troubles du sommeil. Malgré toutes ces anomalies, les personnes atteintes du SA restent des personnes très attachantes. Elles ont un comportement joyeux et ont tendance à rire de façon excessives.

L'adaptation à notre société n'est pas toujours évidente pour eux. Heureusement, il existe des structures adaptées, tel que des IME, des MAS ou FAS pour les accueillir. Ils ne seront jamais

complètement indépendants, la présence d'une aide quotidienne est indispensable pour qu'ils puissent s'en sortir.

La prise en charge est pluridisciplinaire. En effet, il est préférable de s'entourer :

- D'un kinésithérapeute afin d'améliorer les mouvements et la marche et ainsi éviter les scoliose et raideurs articulaires
- D'un orthophoniste qui permettra l'amélioration des troubles de l'oralité et de trouver ensemble des moyens de communication accessibles à la personne atteinte du SA
- D'un ergothérapeute qui facilitera le quotidien de la personne mais aussi de tout son entourage
- De médecin, neuropédiatres et neurologues. La plupart de ces individus sont épileptiques, il est donc important de trouver un traitement adapté pour gérer les crises

Aujourd'hui encore, il n'existe que des traitements symptomatiques capables de traiter les crises d'épilepsies, certains troubles du comportement ou du sommeil. Cependant depuis quelques années la recherche pour traiter ce handicap s'accélère. Grâce aux avancées scientifiques et aux développements technologiques, de nouveaux axes de traitements ont vu le jour. On retiendra notamment la thérapie génique qui, pour le moment est testée sur des souris, semble très encourageante.

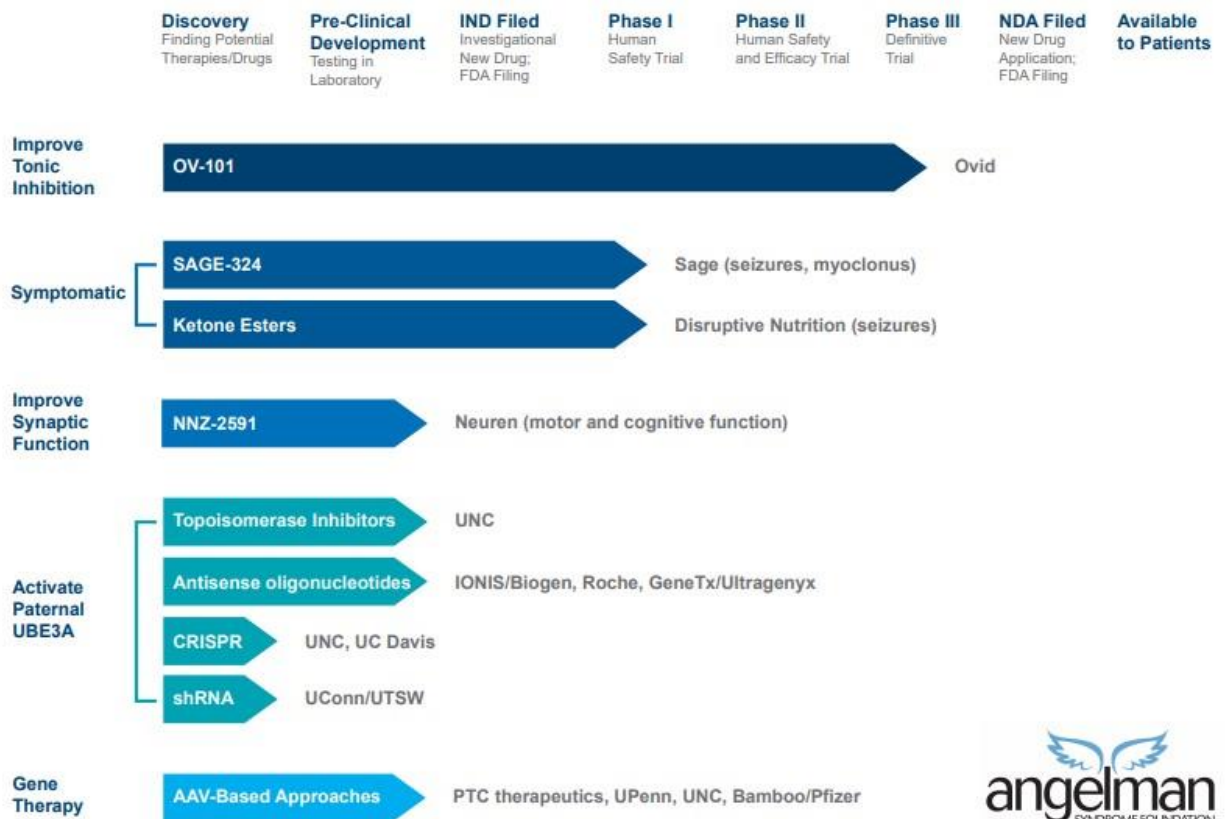
Bien que prometteuse, il y aura plusieurs conditions à tenir pour espérer être éligible à la thérapie. L'une des principales et des plus importantes est une pose de diagnostic très tôt dans la vie de l'enfant.

Pour commencer l'année 2020, différents laboratoires pharmaceutiques implantés aux Etats-Unis annoncent le lancement de différents essais thérapeutiques dont l'objectif est de traiter le SA.

On peut citer :

- Ionis Pharmaceuticals et Roche pharmaceuticals annoncent que pour la fin d'année 2020, leurs ASOs rentreront en phase d'essai clinique
- GeneTx Biotherapeutics annonce que pour juin 2020, leur ASO sera testé sur 20 patients et rentrera lui aussi en phase d'essai clinique
- PTC Therapeutics travaille sur un traitement du SA par utilisation d'un vecteur viral. Il permettrait la synthèse de la protéine absente

ANGELMAN SYNDROME THERAPEUTIC PIPELINE



This is a list of therapeutics under development that ASF is aware of to date. Other therapeutics may be under development.



Figure 41 - Avancé des thérapeutiques pour traiter le SA (63)

ANNEXES

Valproate de sodium (Dépakine®, Micropakine®)	
Indication	Traitement des épilepsies généralisées et des crises partielles Utilisation en mono ou polythérapie
Pharmacodynamie	Antiépileptique ayant une action principalement au niveau du système nerveux
Posologie	Enfants et nourrisson : 30 mg/kg en 3 prises Adultes et adolescents : 20 mg/kg en 2 prises Dose optimale au bout de 15 jours de traitement Augmentation des doses par paliers, tous les 2 à 3 jours
Contre-indication	Femme en enceinte ou en âge de procréer sans contraceptif : molécule tératogène pouvant entraîner les mal formations in utéro Hépatite Association avec le millepertuis
Précaution d'emploi	Comme d'autres antiépileptiques, le traitement peut entraîner une aggravation réversible des crises épileptiques. Contacter immédiatement le médecin le patient présente des crises inhabituelles. La surveillance des hémopathies se fait principalement par observation de signes généraux non spécifiques comme une anorexie, asthénie, vomissements soudains. Elles apparaissent le plus souvent dans les 6 premiers mois du début de traitement. A l'initiation, une surveillance hépatique est généralement demandée.
Interactions	Contre-indiquée : Millepertuis car diminution des concentrations de valproate de sodium et donc de son efficacité Déconseillée : Lamotrigine. Association qui risque de majorer les réactions cutanées graves
Grossesse	Contre-indiqué
Effets indésirables	Molécule tératogène : malformations congénitales et troubles du développement neuronal Troubles hématologiques : Anémie et thrombopénie Prise de poids possible Affections du système nerveux avec des tremblements Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements et diarrhées

	<p>Survenue d'une incontinence urinaire</p> <p>Hémorragie possible et dérèglement menstruelle</p> <p>Troubles psychologiques : hallucinations, agressivité, troubles de l'attention</p>
Pharmacocinétique	<p>Biodisponibilité par voie orale proche de 100 %</p> <p>T_{1/2} = 15 à 17 heures</p> <p>Élimination par voie rénale</p>
Prescription et délivrance	<p>Prescription initiale annuelle par un pédiatre ou neurologue</p> <p>Accord de soins pour les patientes</p>

Tableau 4 - Monographie du Valproate de sodium (64)

Clobazam (Urbanyl®)	
Indication	<p>Traitement de l'épilepsie des crises généralisées et partielles</p> <p>A utiliser en association avec un autre antiépileptique</p> <p>Traitement des manifestations anxieuses sévères chez l'adulte</p>
Pharmacodynamie	<p>Benzodiazépine ayant une action anticonvulsivante, anxiolytique, myorelaxante, sédative et amnésiante</p>
Posologie	<p>Pour l'épilepsie : 0,5mg/kg/jour chez l'adulte et de 0,3 à 1 mg/kg/jour chez l'enfant de plus de 6 ans</p> <p>Prises espacées sur la journée, pendant ou en dehors des repas</p>
Contre-indication	<p>Insuffisance respiratoire sévère</p> <p>Insuffisance hépatique car risque d'accumulation du principe actif, il est, dans ce cas-là, possible de diminuer la posologie</p> <p>Myasthénie</p>
Précaution d'emploi	<p>Si augmentation des crises, le traitement doit être réévalué</p> <p>Les benzodiazépines peuvent induire un état de dépendance</p>
Grossesse	<p>Contre indiqué chez la femme allaitante</p>
Effets indésirables	<p>Diminution de l'appétit</p> <p>Somnolence, asthénie</p> <p>Troubles gastro-intestinaux avec nausées, constipation, bouche sèche</p>

Pharmacocinétique	Absorption orale, concentration maximale 15 min à 4 heures après la prise Métabolisation hépatique par le cytochrome P3A4 et 2C19 Élimination hépatique puis rénale
-------------------	---

Tableau 5 - Monographie du Clobazam (64)

Clonazépam (Rivotril®)	
Indication	Traitement de l'épilepsie en monothérapie sur une courte période ou en association
Pharmacodynamie	Benzodiazépine
Posologie	En dose d'entretien, de 0,05 à 0,1 mg/kg/jour
Contre-indication	Insuffisance respiratoire sévère Insuffisance hépatique Myasthénie
Précaution d'emploi	Existence d'un phénomène de tolérance et de dépendance
Interactions	L'alcool majore l'effet sédatif du médicament Carbamazépine : augmentation des concentrations de son métabolite actif, il faudra surveiller et éventuellement adapter la posologie des anticonvulsivants
Grossesse	Possible
Effets indésirables	Troubles psychiatriques : confusions, troubles du comportement, irritabilité, agressivité, troubles du sommeil, hyperactivité Troubles du système nerveux : somnolence, diminution de la concentration, ataxie Troubles visuels se traduisant par une vision floue ou un nystagmus Affections cardiaques et respiratoires Troubles gastro-intestinaux avec des nausées, une hypersécrétion salivaire

Pharmacocinétique	<p>Biodisponibilité allant jusqu'à 90 %, mais peut être très différentes d'un individu à l'autre</p> <p>Concentration maximale atteinte entre la 1^{ère} et 4^{ème} heure après la prise</p> <p>Métabolisme hépatique</p> <p>Élimination urinaire lente ($T_{1/2}$ = 30 à 40 heures)</p>
Prescription et délivrance	<p>Durée de prescription limitée à 12 semaines</p> <p>Prescription initiale réservée aux neurologues ou pédiatres, sur ordonnance sécurisée, écrit en toutes lettres</p>

Tableau 6 - Monographie du Clonazépam (64)

Diazépam (Valium®)	
Indication	Traitement des manifestations anxieuses chez l'adulte et prévention des convulsions chez l'enfant
Pharmacodynamie	<p>Benzodiazépine</p> <p>Inhibiteur du CYP3A et 2C19</p>
Posologie	<p>De 5 à 40 mg chez l'adulte</p> <p>Contre les convulsions, chez l'enfant : 0,15 à 0,33 mg/kg/jour</p>
Contre-indication	<p>Insuffisance respiratoire sévère, apnée du sommeil</p> <p>Insuffisance hépatique sévère</p> <p>Myasthénie</p>
Précaution d'emploi	<p>Diminution des doses chez les insuffisants hépatique ou rénal</p> <p>Augmentation de la sédation si association avec les opioïdes ou l'alcool, symptômes pouvant aller jusqu'à la dépression respiratoire voire jusqu'au coma</p> <p>Phénomène de tolérance, de dépendance et de syndrome de sevrage</p>
Interactions	<p>Augmentation du risque de dépression centrale si association avec l'alcool, opioïdes ou le sodium</p> <p>Médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou 2C19 : possibilité de diminuer le métabolisme du diazépam</p>
Grossesse	Changement de molécule si possible
Effets indésirables	Les plus fréquents sont la fatigue, somnolence et une faiblesse musculaire

Pharmacocinétique	Biodisponibilité élevée Métabolisme hépatique Élimination urinaire
Prescription et délivrance	Prescription limitée à 12 semaines

Tableau 7 - Monographie du Diazépam (64)

Lévétiracétam (Keppra®)	
Indication	Traitement des crises d'épilepsies Peut être utilisé en monothérapie chez les plus de 16 ans ou en association avec d'autres anticonvulsivants de 1 mois à 12 ans
Pharmacodynamie	Antiépileptique Mécanisme d'action que partiellement découvert : inhibition partielle des canaux calciques donc diminution des réserves de calcium intraneuronales
Posologie	En monothérapie : 250 à 500 mg deux fois par jour Dose maximale chez l'adulte : 2 prises de 1500 mg par jour Chez les enfants : 250 mg, 2 fois par jour Dose maximale chez l'enfant : 750 mg, 2 fois par jour
Contre-indication	Hypersensibilité à la molécule ou un des excipients
Précaution d'emploi	Arrêt progressif si besoin Dose à adapter si insuffisance rénale
Interactions	Le lévétiracétam ne modifie pas les concentrations plasmatiques des autres médicaments antiépileptiques Diminution de la clairance de méthotrexate si association
Grossesse	Possible
Effets indésirables	Les plus fréquents : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue, sensation vertigineuse Anorexie, agressivité, insomnies, irritabilité, troubles de l'équilibre, vertiges, douleurs abdominales
Pharmacocinétique	Forte variabilité individuelle Biodisponibilité proche de 100 % Métabolisme hépatique Élimination principalement urinaire

Prescription et délivrance	Médicament de liste 1
----------------------------	-----------------------

Tableau 8 - Monographie du Lévéti racétam (64)

Lamotrigine (Lamictal®)	
Indication	A partir de 13 ans : traitement contre les crises d'épilepsie, utilisable en monothérapie ou en association De 2 à 12 ans : utilisé en monothérapie pour le traitement des absences typiques et en association contre le traitement des crises épileptiques
Pharmacodynamie	Antiépileptique qui bloque les canaux sodiques activés. Ce phénomène bloque l'excitabilité des neurones et inhibe la libération de glutamate
Posologie	Diminution des doses chez en cas d'insuffisance hépatique ou rénale
Contre-indication	Hypersensibilité à l'un des composants
Précaution d'emploi	Augmentation ou diminution des doses par paliers très important afin d'éviter l'apparition d'éruptions cutanées graves
Interactions	Contraceptifs hormonaux (oestro-progestatif) : diminution d'efficacité de la lamotrigine par augmentation de sa clairance par 2
	Médicaments qui inhibent (valproate de sodium) ou induisent (phénytoïne, carbamazépine, rifampicine) la glucuronisation : affection sur la clairance de la lamotrigine Inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 : renforcement du métabolisme de la lamotrigine
Grossesse	Possible
Effets indésirables	Eruptions cutanées bénignes ou graves (syndrome de StevensJohnson, de Lyell ou DRESS), elles apparaissent généralement dans les 8 premières semaines après la première prise Agressivité et irritabilité Affections du SN : Céphalées, somnolence, vertiges, insomnie, agitation Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, sécheresse buccale Affections squelettiques : arthralgie

Pharmacocinétique	Rapidement et complètement absorbé par les intestins EPPH négligeable Métabolisme auto-induit par les UDP-glucuronyltransférases Élimination métabolique et faiblement urinaire
Prescription et délivrance	Médicament de liste 1

Tableau 9 - Monographie de la Lamotrigine (64)

Ethosuximide (Zarontin®)	
Indication	Traitement antiépileptique, utilisé en monothérapie ou en association
Pharmacodynamie	Antiépileptique spécifique des absences
Posologie	Chez l'enfant : 20 à 30 mg/kg/jour avec un maximum d'1g par jour Chez l'adulte : 20 mg/kg/jour avec un maximum de 2g par jour Administration au moment des repas, matin et soir ou en une prise quotidienne
Contre-indication	Association au millepertuis
Précaution d'emploi	Augmentation ou diminution de la posologie progressivement si besoin
Interactions	Le millepertuis peut diminuer l'efficacité du Zarontin® Si association à la carbamazépine, risque de diminution des concentrations d'éthosuximide : l'adaptation posologique peut être nécessaire
Grossesse	Utilisation d'une autre molécule anticonvulsivante
Effets indésirables	Troubles du métabolisme avec diminution de l'appétit Troubles du SN : céphalées, somnolence, vertiges Possible éruptions cutanées
Pharmacocinétique	Absorption rapide et presque totale Métabolisé en au moins 3 métabolites Élimination essentiellement rénale sous forme libre et conjugué
Prescription et délivrance	Médicament de liste 2

Tableau 10 - Monographie de l'Ethosuximide (64)

Gabapentine (Neurontin®)	
Indication	Traitement de l'épilepsie en association ou monothérapie à partir de 12 ans Traitement des douleurs neuropathiques périphériques
Pharmacodynamie	Antiépileptique pénétrant facilement le cerveau. Action sur les convulsions en se fixant sur le sous unité alpha-2-delta des canaux calciques.
Posologie	Dosage à adapter en fonction du patient, de la tolérance et de l'efficacité de la molécule Chez l'adulte : intervalle de dose efficace entre 900 et 3600 mg/jour, à répartir en 3 prises quotidienne Chez l'enfant : dose efficace entre 25 et 35 mg/kg/jour, dose pouvant aller jusqu'à 50 mg/kg/jour
Contre-indication	Hypersensibilité à l'un des composants
Interactions	Opioides : augmentation des cas de dépression respiratoire et de sédation
Grossesse	Pas suffisamment d'informations
Effets indésirables	Peut favoriser les infections virales, respiratoire et urinaire, les pneumonies Troubles du métabolisme avec une augmentation de l'appétit Augmentation possible de l'agressivité, anxiété, nervosité
	Affection du SN : somnolence, ataxie, tremblement, insomnie, troubles de la coordination, convulsions Troubles visuels Troubles vasculaires : hypertension artérielle et vasodilatation Eruptions cutanées pouvant être très graves Arthralgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires Fatigue avec fièvre possible
Pharmacocinétique	Biodisponibilité qui diminue en augmentant la posologie Concentration maximale 2 à 3 heures après la prise Elimination urinaire sous forme inchangée
Prescription et délivrance	Médicament liste 1

Tableau 11 - Monographie de la Gabapentine (64)

BIBLIOGRAPHIE

1. Le syndrome d'Angelman [Internet]. *SYNDROME ANGELMAN FRANCE*. 2013 [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: <https://syndromeangelman-france.org/le-syndromedangelman/>
2. **Daniele PAE**. Historique du syndrome d'Angelman [Internet]. *SYNDROME ANGELMAN FRANCE*. 2013 [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://syndromeangelmanfrance.org/le-syndrome-dangelman/historique/>
3. **Mousson F**. Le syndrome d'Angelman. 2011;16.
4. **Dagli AI, Mueller J, Williams CA. Angelman Syndrome**. In: **Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al.**, éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
5. Clinical features in four patients with Angelman syndrome resulting from paternal uniparental disomy. [Internet]. [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1050954/?page=3>
6. Vlamynck. Génétique [Internet]. *SYNDROME ANGELMAN FRANCE*. 2013 [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://syndromeangelman-france.org/le-syndromedangelman/genetique/>
7. Angelman syndrome foundation Inc. [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://pdfs.semanticscholar.org/857b/104b69b40dafcdab0af257ac762e729fdef4.pdf>
8. **Chang C-W, Hsu H-K, Kao C-C, Huang J-Y, Kuo P-L**. Prenatal diagnosis of Prader–Willi syndrome and Angelman syndrome for fetuses with suspicious deletion of chromosomal region 15q11-q13. *Int J Gynecol Obstet*. 1 avr 2014;125(1):18-21.
9. Cours [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/genetiquemedicale/enseignement/genetique19/site/html/1.html>
10. Testing 101 | FAST [Internet]. *FAST (Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics)*. [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: <https://cureangelman.org/understandingangelman/testing-101>
11. **Margolis SS, Sell GL, Zbinden MA, Bird LM**. Angelman Syndrome. *Neurotherapeutics*. juill 2015;12(3):641-50.
12. **Huang Z, Bassil CF, Murphy SK. Methylation-Specific PCR**. In: **Malek A, Tchernitsa O**, éditeurs. *Ovarian Cancer: Methods and Protocols* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [cité 9 févr 2020]. p. 75-82. (*Methods in Molecular Biology*). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-547-7_7
13. Bisulphite de Na [Internet]. [cité 9 févr 2020]. Disponible sur: https://embryologie.medecine.parisdescartes.fr/empreinte/Chapitre_6/Chap06_03.htm
14. Genetics 101 | FAST [Internet]. *FAST (Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics)*. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://cureangelman.org/understanding-angelman/genetics101>

15. Testing | FAST [Internet]. *FAST (Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics)*. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://cureangelman.org/understanding-angelman/testing>
16. **Laan LAEM, Vein AA**. Angelman syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev.* 1 mars 2005;27(2):80-7.
17. **Grieco JC, Romero B, Flood E, Cabo R, Visootsak J**. A Conceptual Model of Angelman Syndrome and Review of Relevant Clinical Outcomes Assessments (COAs). *The Patient*.
18. **Mousson** - 2011 - Le syndrome d'Angelman.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Angelman-FRfrPub90v01.pdf>
19. Épilepsie | *Inserm - La science pour la santé* [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>
20. Qu'est-ce que l'épilepsie ? | Fédération Française de Neurologie [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/qu%E2%80%99est-ce-que-l%E2%80%99%C3%A9pilepsie>
21. ald_9__epilepsies_guide_medecin.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ald_9__epilepsies_guide_medecin.pdf
22. Guide d'administration du buccolam [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/buc_blocguideadmin_fiche_2018_04_12_bd.PDF
23. Epilepsie [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.livret-angelmanafsa.org/fiches-thematiques/epilepsie>
24. Buccolam® (midazolam). :2.
25. Diastat ® C-IV (diazepam rectal gel) Rectal Delivery System Diastat ® AcuDial™ C-IV (diazepam rectal gel) Rectal Delivery System Rx Only [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=88e0f275-dd7b-447db9d3-316a06da934f&type=display>
26. **Longo V**. La diète cétoène dans le traitement de l'épilepsie des enfants. :159.
27. Diète cétoène: traitement non pharmacologique des épilepsies rebelles - AFSA [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.angelman-afsa.org/prise-encharge/medicale/epilepsie/diete-cetogene-traitement-non-pharmacologique-despilepsies-rebelles>
28. SparkKetogenicDiet_FR.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: http://epilepsyontario.org/wp-content/uploads/2017/12/SparkKetogenicDiet_FR.pdf
29. Le régime cétoène [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/cms/documents/le_re__769_gime_ce__769_toge__768_ne_final.pdf

30. [PDF] Article sur le régime cétoène par le Dr De Saint Martin - Free Download PDF [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: https://ziladoc.com/download/article-sur-leregime-cetogene-par-le-dr-de-saint-martin_pdf
31. Syndrome d'Angelman et les troubles du sommeil [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.livret-angelman-afsa.org/fiches-thematiques/trouvles-dusommeil-dans-le-syndrome-d-angelman>
32. **Takaesu Y, Komada Y, Inoue Y.** Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients. *Sleep Med.* 1 oct 2012;13(9):1164-70.
33. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.livret-angelman-afsa.org/fichesthematiques/kinesitherapie>
34. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.livret-angelman-afsa.org/fichesthematiques/erogotherapie>
35. Syndrome d'Angelman : oralité [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.livret-angelman-afsa.org/fiches-thematiques/oralite>
36. Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : symptômes et causes [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rgo-adulte/definitionsymptomes-causes>
37. **Greer PL, Hanayama R, Bloodgood BL, Mardinly AR, Lipton DM, Flavell SW, et al.** The Angelman Syndrome-associated ubiquitin ligase Ube3A regulates synapse development by ubiquitinating Arc. *Cell.* 5 mars 2010;140(5):704-16.
38. **Tzagkaraki E, Sofocleous C, Helen F-K, Dinopoulos A, Goulielmos G, Mavrou A, et al.** Screening of UBE3A gene in patients referred for Angelman Syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 1 juill 2013;17(4):366-73.
39. The Autism and Angelman Syndrome Protein Ube3A/E6AP: The Gene, E3 Ligase Ubiquitination Targets and Neurobiological Functions [Internet]. 2019 [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih-gov.passerelle.univrennes1.fr/pmc/articles/PMC6502993/>
40. La voie de dégradation ubiquitine dépendante [Internet]. *Planet-Vie.* [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/content/voie-degradation-ubiquitine-dependante>
41. **Greer PL, Hanayama R, Bloodgood BL, Mardinly AR, Lipton DM, Flavell SW, et al.** The Angelman Syndrome Protein Ube3A Regulates Synapse Development by Ubiquitinating Arc. *Cell.* 5 mars 2010;140(5):704-16.
42. **Tai H-C, Schuman EM.** Angelman Syndrome: Finding the Lost Arc. *Cell.* 5 mars 2010;140(5):608-10.
43. **Avagliano Trezza R, Sonzogni M, Bossuyt SNV, Zampeta FI, Punt AM, van den Berg M, et al.** Loss of nuclear UBE3A causes electrophysiological and behavioral deficits in mice and is associated with Angelman syndrome. *Nat Neurosci.* août 2019;22(8):1235-47.
44. OV-101 shows promise for Angelman syndrome | *MDedge Psychiatry* [Internet]. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur:

<https://www.mdedge.com/psychiatry/article/183886/pediatrics/ov-101-shows-promiseangelman-syndrome>

45. Ovid Therapeutics Announces First Patient Randomized in Pivotal Phase 3 NEPTUNE Trial of OV101 for the Treatment of Angelman Syndrome [Internet]. *Ovid Therapeutics Inc.* [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <http://investors.ovidrx.com/news-releases/newsrelease-details/ovid-therapeutics-announces-first-patient-randomized-pivotal>
46. Ovid Therapeutics Announces Initiation of Phase 1 Clinical Trial of OV101 for Adolescents with Angelman Syndrome or Fragile X Syndrome [Internet]. *Ovid Therapeutics Inc.* [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <http://investors.ovidrx.com/newsreleases/news-release-details/ovid-therapeutics-announces-initiation-phase-1-clinical-trial>
47. Ovid Therapeutics Announces OV101 Shows Comparable PK Profile in Phase 1 Study of Adolescent Patients and Amends Phase 2 STARS Clinical Trial Protocol to Include Adolescents | *Ovid Therapeutics Inc.* [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <http://investors.ovidrx.com/news-releases/news-release-details/ovid-therapeuticsannounces-ov101-shows-comparable-pk-profile>
48. Ovid Therapeutics Presents Additional Data and Analyses from the Phase 2 STARS Clinical Trial with OV101 for the Treatment of Angelman Syndrome at the 65th AACAP Annual Meeting [Internet]. *Ovid Therapeutics Inc.* [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <http://investors.ovidrx.com/news-releases/news-release-details/ovid-therapeuticspresents-additional-data-and-analyses-phase-2>
49. Ovid Therapeutics Receives Orphan Drug Designation from the European Commission for OV101 for the Treatment of Angelman Syndrome [Internet]. *Ovid Therapeutics Inc.* [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <http://investors.ovidrx.com/news-releases/newsrelease-details/ovid-therapeutics-receives-orphan-drug-designation-european>
50. Inc OT. Ovid Therapeutics Announces Positive Topline Data from Phase 2 STARS Trial of OV101 for the Treatment of Angelman Syndrome [Internet]. *GlobeNewswire News Room*. 2018 [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.globenewswire.com/newsrelease/2018/08/06/1547345/0/en/Ovid-Therapeutics-Announces-Positive-Topline-Datafrom-Phase-2-STARS-Trial-of-OV101-for-the-Treatment-of-Angelman-Syndrome.html>
51. Angelman, Fragile X & Rare Epilepsy Therapies | *Ovid Pipeline* [Internet]. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://ovidrx.com/our-pipeline/>
52. Angelman, Fragile X & Rare Epilepsy Therapies | *Ovid Pipeline* [Internet]. OvidRx. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://ovidrx.com/our-pipeline/>
53. Thérapie génique [Internet]. *Inserm - La science pour la santé*. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapiegenique>
54. Adeno-Associated Virus-Mediated Rescue of the Cognitive Defects in a Mouse Model for Angelman Syndrome [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0027221>
55. Gene therapy for the treatment of Angelman Syndrome: Future clinical trials | FAST

- [Internet]. *FAST (Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics)*. 2016 [cité 6 déc 2019]. Disponible sur: <https://cureangelman.org/gene-therapy-for-the-treatment-ofangelman-syndrome-future-clinical-trials>
56. Gene Therapy in Angelman Syndrome: Agilis Biotherapeutics | FAST [Internet]. *FAST (Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics)*. 2017 [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <https://cureangelman.org/gene-therapy-in-angelman-syndrome-agilis-biotherapeutics>
 57. **Meng L, Person RE, Huang W, Zhu PJ, Costa-Mattioli M, Beaudet AL.** Truncation of Ube3a-ATS Unsilences Paternal Ube3a and Ameliorates Behavioral Defects in the Angelman Syndrome Mouse Model. *PLOS Genet.* 26 déc 2013;9(12):e1004039.
 58. **Emmanuel Jaspard.** Synthèse des protéines transcription traduction ARN messagers transfert ribosome eucaryote procaryote Enseignement et recherche Biochimie *Université Angers biochimej* [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/1SyntheseProteines/1SyntheseProt.htm>
 59. **Meng L, Ward AJ, Chun S, Bennett CF, Beaudet AL, Rigo F.** Towards a therapy for Angelman syndrome by reduction of a long non-coding RNA. *Nature.* 19 févr 2015;518(7539):409-12.
 60. **Bonnaire S.** Les oligonucléotides antisens en thérapie: cas du Kynamro. :81.
 61. **Dictionary of Cancer Terms** [Internet]. *National Cancer Institute*. 2011 [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
 62. **Malkki H.** Unmuting Ube3a in mice alleviates Angelman syndrome. *Nat Rev Neurol.* févr 2015;11(2):66-66.
 63. ASF. Angelman Syndrome Foundation [Internet]. *Angelman Syndrome Foundation*. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.angelman.org/research/>
 64. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. *VIDAL*. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>



FACULTE DE PHARMACIE



NOM et Prénom : KERBRAT Enora

TITRE DE LA THESE d'EXERCICE


(Ce document sera à insérer dans les thèses définitives)

Titre :

Le syndrome d'Angelman : état des
lieux des connaissances et perspectives de
recherches

<p>Rennes, le <u>31/02/2020</u></p>  <p>Le Directeur de thèse</p>	<p>Rennes, le <u>31/02/2020</u></p>  <p>Le Président de jury</p>
---	--

Vu et permis d'imprimer

<p>Rennes, le 27 FEV. 2020</p> <p>Le Président de l'Université de Rennes1</p>  <p>D. ALIS</p>
--



NOM et Prénom : KERBRAT Enzo

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre manuscrit de thèse de docteur en pharmacie je me rendais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de thèse sera automatiquement annulée ou suspendue dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université,

J'atteste sur l'honneur ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations mises entre guillemets dans le texte ou de tableaux et schémas, et référencés dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « j'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète »

Signature de l'étudiant(e)

"J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète"

Kerbrat

KERBRAT, Enora - Syndrome d'Angelman : Etat des lieux des connaissances et perspectives de recherches

98 feuilles, 41 illustrations, 9 tableaux, 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2020 ; N° .

Résumé français

Le syndrome d'Angelman (SA) est une maladie génétique grave se manifestant par des troubles sévères du développement neurologique. Il est dû à une délétion de la région q11q13 du chromosome 15 maternel. Cette délétion provoque une absence fonctionnelle du gène UBE3A traduisant la protéine du même nom.

Encore peu connu, cette thèse permet de mettre à jour les connaissances actuelles du syndrome d'Angelman et de découvrir les nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement du handicap.

Résumé anglais

Angelman Syndrome (AS) is a severe genetic disorder that manifest itself by severe troubles of the neurological development. It is cause by deletion of the q11q13 region of the maternal chromosome 15. This deletion causes a functional absence of the UBE3A gene which is translating the protein of the same name. Still little known, this thesis makes it possible to update current knowledge of Angelman syndrome and to discover new therapeutic approaches in the treatment of disability.

Rubrique de classement : SYNDROME

Mots-clés : Syndrome d'Angelman, protéine UBE3A, anomalie génétique

Mots-clés anglais MeSH : Angelman syndrome, UBE3A protein, genetic abnormality

Président et directeur : Monsieur GILOT David

Assesseurs : Monsieur GICQUEL Thomas [Juge]

Mme HUET Anaick [Juge]

Adresses de l'auteur : 53 boulevard de la liberté, 35000 Rennes