

Veille scientifique 2024

Le syndrome d'Angelman

Publications parues entre Juin 2023 et Décembre 2024

Maëlle CADIOU

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

Table des matières

1) INTRODUCTION : DÉFINITION DU SYNDROME D'ANGELMAN ET CADRE CLINIQUE.....	2
Cadre clinique	2
Mécanismes génétiques et empreinte parentale.....	2
2) ARTICLES DE RECHERCHE AUTOUR DU DIAGNOSTIC ET DE LA RECHERCHE DE BIOMARQUEURS DU SA ...	4
Biomarqueurs	4
Méthodes de diagnostic	6
Âge du diagnostic.....	8
3) AVANCÉES EN RECHERCHE FONDAMENTALE.....	10
Protéomique, génétique et épigénétique	10
Modèles du SA	12
Microbiote	14
Métabolomique (métabolisme).....	15
4) RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT ET RECHERCHE PRÉCLINIQUE.....	17
Avancées thérapeutiques	18
5) ESSAIS CLINIQUES	24
Recensement des essais cliniques en cours relatifs au SA	25
Essais cliniques relatifs aux symptômes du SA	28
Échelles cliniques et évaluation des symptômes.....	30
6) DESCRIPTION ET GESTION DES SYMPTÔMES.....	32
Autisme et hyperactivité	32
Sommeil	33
Épilepsie.....	38
Motricité	40
Croissance et alimentation	41
Troubles oculaires	44
7) QUALITÉ DE VIE ET ASPECTS PSYCHOSOCIAUX	45
Communication.....	45
Vie quotidienne.....	46

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

Le syndrome d'Angelman (SA) est une maladie neurogénétique¹ rare et complexe, décrite pour la première fois en 1965 par le pédiatre anglais Harry Angelman, qui l'a identifiée chez trois enfants présentant des symptômes similaires. La maladie a ensuite été nommée en son honneur. Elle touche environ 1 naissance sur 10 000 à 20 000, bien que ces chiffres puissent être sous-estimés en raison d'un diagnostic parfois tardif ou manquant. Ce syndrome affecte aussi bien les individus de sexe masculin que féminin, sans distinction ethnique ou géographique.

Cadre clinique

Les caractéristiques cliniques du SA sont à la fois complexes et distinctives. Les patients présentent un retard global du développement, apparaissant souvent au cours de la première année de vie. L'absence ou la limitation majeure du langage expressif est un symptôme marquant, accompagné d'une déficience intellectuelle sévère. Parmi les traits comportementaux les plus remarquables figurent une hyperexcitabilité, un sourire fréquent, des éclats de rire spontanés et une disposition générale joyeuse, souvent perçue comme une signature de la maladie.

Les troubles moteurs incluent des tremblements, une ataxie² caractérisée par une démarche instable et des difficultés à maintenir l'équilibre. L'épilepsie, présente chez environ 80 à 90 % des patients, varie en termes de fréquence et de gravité et peut être réfractaire aux traitements. D'autres symptômes communs incluent des troubles du sommeil, une microcéphalie postnatale (réduction du périmètre crânien après la naissance), ainsi que des particularités morphologiques telles qu'un visage distinctif avec un menton proéminent et des yeux profonds.

Mécanismes génétiques et empreinte parentale

Le SA est causé par une altération de l'expression du gène UBE3A, situé sur le chromosome 15 dans la région 15q11-q13. Ce gène est soumis à un mécanisme épigénétique³ appelé « empreinte parentale », un phénomène qui détermine l'expression d'un gène par un seul des deux allèles parentaux. Dans les neurones, seul l'allèle maternel est exprimé, tandis que l'allèle paternel reste silencieux. Une anomalie de l'allèle maternel, qu'elle soit génétique ou épigénétique, peut donc suffire à provoquer la maladie.

Les principales anomalies génétiques associées au SA incluent :

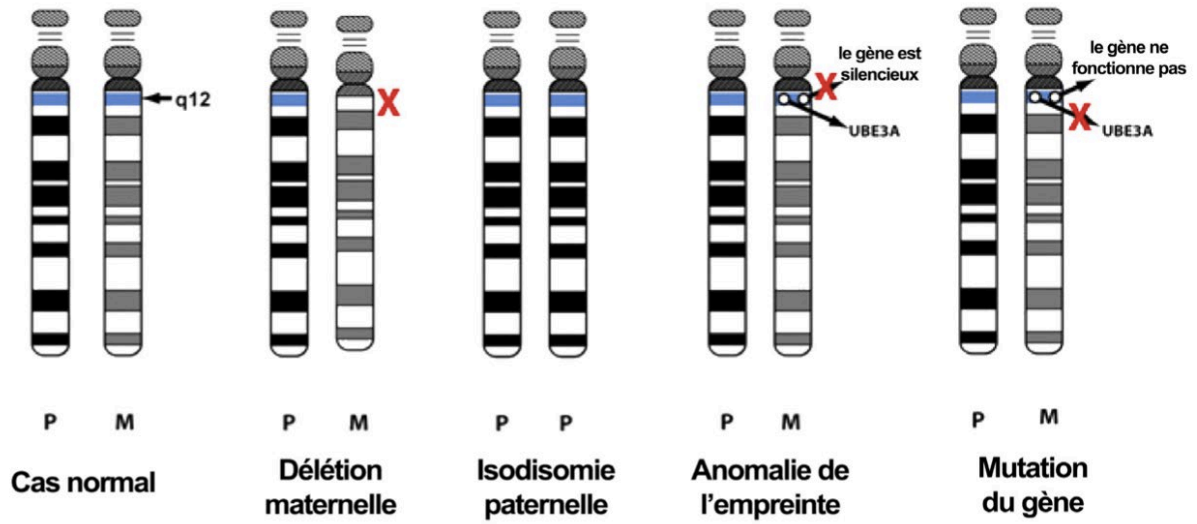
- **Délétion maternelle de la région 15q11-q13** : cette anomalie représente 70 à 75 % des cas et correspond à la perte d'une partie du chromosome contenant le gène UBE3A.
- **Disomie uniparentale paternelle (UPD)** : les deux chromosomes 15 sont hérités du père et aucun de la mère, ce qui entraîne une absence d'expression (1 à 3 % des cas).
- **Anomalie de l'empreinte** : des anomalies épigénétiques, telles qu'un défaut de méthylation⁴, perturbent l'expression d'UBE3A (3 à 5 % des cas).
- **Mutation ponctuelle de l'allèle maternel d'UBE3A** : une mutation altère la fonction de la protéine codée, représentant 5 à 10 % des cas.
- **Causes inconnues** : certains cas (jusqu'à 10 %) restent inexplicables par les outils de diagnostic actuels.

¹ Maladie neurogénétique : maladie neurologique d'origine génétique

² Ataxie : Trouble de la coordination des mouvements, d'origine neurologique

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

⁴ Méthylation : marque épigénétique induisant une modification de l'ADN



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

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

Biomarqueurs

UBE3A : rôle dans les troubles du spectre autistique (TSA) et sa pertinence pour les biomarqueurs et les stratégies thérapeutiques (Bidisha Roy et al., Décembre 2023 - Diseases)

DOI : [10.3390/diseases12010007](https://doi.org/10.3390/diseases12010007)

Cet article explore le rôle du gène UBE3A dans le SA et d'autres troubles neurodéveloppementaux associés, comme les troubles du spectre autistique (TSA).

Les recherches en cours se concentrent sur l'utilisation d'UBE3A comme biomarqueur⁵ pour améliorer le diagnostic et développer de nouvelles thérapies. Par exemple, des traitements expérimentaux ciblant les fonctions spécifiques d'UBE3A ont montré des résultats prometteurs pour atténuer les déficiences cognitives et motrices. L'article souligne également les défis liés à la compréhension de la complexité de ce gène et à la mise en œuvre de traitements adaptés.

UBE3A est central dans la compréhension du SA, offrant des pistes pour améliorer les diagnostics et développer des interventions précoces, particulièrement à travers des thérapies ciblées ou des outils génétiques novateurs.

Investigation génétique du gène UBE3A en tant que cible potentielle dans le syndrome d'Angelman (Wiem Manoubi et al., Janvier 2024 - World Journal of Clinical Cases)

DOI : [10.12998/wjcc.v12.i3.503](https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i3.503)

Cette étude, menée en Tunisie, a examiné 50 patients présentant des symptômes caractéristiques du SA mais sans anomalies génétiques détectées par les tests standards. Les chercheurs ont utilisé des technologies avancées comme le séquençage de l'exome (l'ensemble des parties codantes des gènes) pour identifier de nouvelles mutations possibles.

Ils ont découvert 7 variantes du gène UBE3A, dont 3 n'avaient jamais été décrites auparavant. Cependant, ces mutations ne semblaient pas directement responsables du SA, indiquant la possibilité d'autres gènes impliqués. Les chercheurs ont également identifié 22 gènes potentiellement liés à des syndromes similaires au SA, qui méritent d'être explorés davantage.

Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour le diagnostic des cas complexes de SA et pour la recherche de traitements ciblés. En utilisant des cellules souches⁶ et des modèles génétiques, cette recherche pourrait un jour permettre de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents au SA et de développer des thérapies adaptées.

⁵ Biomarqueur : Caractéristique biologique mesurable et pouvant servir à caractériser un état d'intérêt

⁶ Cellule souche : cellule indifférenciée capable de s'auto-renouveler et de se différencier en d'autres types cellulaires et de proliférer en culture

Biomarqueur électroencéphalographique dans les troubles neurodéveloppementaux génétiques (Kimberley Goodspeed et al., Mai 2023 - Journal of Child Neurology)

DOI : [10.1177/08830738231177386](https://doi.org/10.1177/08830738231177386)

Cette revue se concentre sur l'utilisation de l'électroencéphalogramme (EEG) dans trois troubles génétiques majeurs : le syndrome d'Angelman, le syndrome de Rett et le syndrome de l'X fragile.

L'EEG est un biomarqueur non invasif prometteur pour évaluer la fonction cérébrale. Il est largement utilisé dans les troubles épileptiques, mais son utilisation dans les troubles neurodéveloppementaux reste à approfondir.

Les patients atteints de SA présentent souvent une augmentation marquée des ondes delta⁷ dans leur activité cérébrale. Ces ondes, particulièrement puissantes chez les enfants, diminuent avec l'âge, mais restent associées à la sévérité des symptômes et aux capacités cognitives. Plus de 80 % des personnes atteintes de SA présentent cette activité delta spécifique, qui est également utilisée pour différencier le SA d'autres troubles neurologiques. Cependant, le lien précis entre cette activité anormale et les mutations génétiques spécifiques du SA reste encore à élucider.

Des avancées récentes dans les traitements expérimentaux offrent des perspectives prometteuses. Par exemple, la thérapie génique et des médicaments à base de cétones ont montré des résultats encourageants en améliorant les compétences motrices des patients et en réduisant l'activité des ondes delta. Ces résultats sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques, visant à développer des thérapies plus ciblées pour le SA.

En conclusion, selon les auteurs, l'EEG pourrait jouer un rôle clé en tant que biomarqueur non invasif pour diagnostiquer le SA, suivre son évolution et évaluer l'efficacité des nouveaux traitements. Ces découvertes renforcent l'importance d'intégrer l'EEG dans la prise en charge clinique et dans les recherches sur le SA.

Profil comparatif du développement de la substance blanche dans le cerveau humain et de souris : déficits volumétriques et myélinisation retardée dans le SA (Ozarkar et al., Décembre 2024 - Molecular Autism)

DOI : [10.1186/s13229-024-00636-y](https://doi.org/10.1186/s13229-024-00636-y)

Cette étude explore les anomalies du développement de la substance blanche⁸ (SB) chez les enfants atteints de SA et dans un modèle murin, en se concentrant sur les volumes cérébraux et la myélinisation⁹. Chez les enfants atteints de SA (âgés de 0,5 à 12 ans), des IRM ont montré des réductions significatives des volumes de SB (-26 %) et de matière grise (-21 %) dès l'âge d'un an. Ces déficits sont liés à des symptômes plus sévères.

Dans le modèle murin du SA, les chercheurs ont observé un retard temporaire dans la myélinisation postnatale, une étape clé du développement cérébral. Bien que cette myélinisation ait rattrapé son retard au fil du temps, les analyses structurales ont révélé une diminution temporaire des protéines associées à la myéline. Ces déficits sont attribués à la

⁷ Onde delta ou rythme delta : un des rythmes cérébraux ou oscillations électroencéphalographiques résultant de l'activité électrique du cerveau durant le sommeil lent. Les ondes delta d'un EEG prédisent de manière robuste la fonction cognitive dans le SA.

⁸ Substance blanche : catégorie de tissu du système nerveux central qui joue essentiellement un rôle dans le transport de l'influx nerveux.

⁹ Myélinisation : formation d'une gaine de myéline autour d'un neurone pour permettre une meilleure conduction.

perte de la fonction du gène UBE3A dans les neurones et non dans les cellules gliales comme les oligodendrocytes.

Les résultats soulignent l'importance de la SB en tant que biomarqueur potentiel pour suivre l'évolution du SA et évaluer les thérapies visant à restaurer la fonction du gène UBE3A. Ils ouvrent la voie à des approches thérapeutiques ciblées pour atténuer les déficits liés au développement de la SB et améliorer la connectivité cérébrale chez les individus atteints de SA.

Méthodes de diagnostic

Nanolmprint : un outil de méthylation de l'ADN pour l'interprétation clinique et le diagnostic des troubles d'empreinte génétique à l'aide du séquençage nanopore (Caroline Hey Baekgaard et al., Septembre 2024 - Annals of human genetics)

DOI : <https://doi.org/10.1111/ahg.12556>

Cet article présente *Nanolmprint*, un outil innovant conçu pour améliorer le diagnostic des troubles d'empreinte génétique, comme le SA, le syndrome de Prader-Willi (SPW) et d'autres conditions associées. *Nanolmprint* s'appuie sur une technologie de séquençage longue lecture appelée nanopore, qui permet d'analyser simultanément les variations de séquences d'ADN et les modifications épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN.

L'outil a été testé sur des échantillons de patients atteints de syndromes d'empreinte, dont le SA. Pour ce dernier, il détecte efficacement une perte de méthylation dans une région critique du chromosome 15 (15q11-q13), caractéristique de ce syndrome.

L'article souligne que, contrairement aux techniques traditionnelles, cet outil intègre directement les informations sur la méthylation et les variations génétiques dans un seul rapport. Cette approche pourrait réduire le temps nécessaire pour établir un diagnostic et permettre une prise en charge plus adaptée pour les patients atteints de ces troubles.

Un cas de syndrome d'Angelman causé par une duplication intragénique de l'UBE3A révélée par le séquençage nanopore adaptatif (Laura Holthöfer et al., Août 2024 - Clinical Epigenetics)

DOI : [10.1186/s13148-024-01711-0](https://doi.org/10.1186/s13148-024-01711-0)

Cet article présente un cas unique de SA causé par une duplication de deux segments spécifiques (exons¹⁰ 6 et 7) du gène UBE3A. Cette duplication, découverte grâce à une méthode innovante appelée séquençage nanopore adaptatif, offre un nouvel éclairage sur les causes génétiques possibles du SA.

Le SA est généralement dû à la perte de fonction du gène UBE3A hérité de la mère. Dans ce cas particulier, la duplication était présente sur l'allèle maternel, mais elle s'est initialement produite chez le grand-père maternel. L'enfant concerné présentait des caractéristiques classiques, bien que modérées, du SA : retard global du développement, microcéphalie, absence de langage parlé, troubles du sommeil et comportements joyeux fréquents, comme des rires. L'enfant n'a cependant pas souffert de crises d'épilepsie, un symptôme souvent associé au SA.

L'étude montre que la méthode de séquençage utilisée permet de détecter non seulement les anomalies génétiques classiques, mais aussi des variations plus subtiles, comme cette duplication intragénique. Cette approche innovante pourrait révolutionner le diagnostic du SA

¹⁰ Exon : partie du génome codant des protéines

et d'autres troubles génétiques en offrant une analyse complète des mécanismes moléculaires impliqués, sans nécessiter de nombreuses techniques de laboratoire différentes. Les chercheurs insistent sur l'importance de cette découverte pour mieux comprendre les formes moins fréquentes du syndrome d'Angelman et améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients. Ils suggèrent que ce type de duplication pourrait expliquer certains cas inexplicables de SA ou de troubles apparentés. Cette avancée pourrait ouvrir la voie à des traitements fondés sur les spécificités génétiques de chaque patient.

Double diagnostic de maladies génétiques rares chez cinq enfants : enseignements tirés des méthodes de diagnostic de nouvelle génération (Yupeng Liu et al. Avril 2024 - Orphanet Journal of Rare Diseases)

DOI : [10.1186/s13023-024-03148-3](https://doi.org/10.1186/s13023-024-03148-3)

Cet article décrit le cas de cinq enfants diagnostiqués avec deux maladies génétiques rares grâce à des techniques avancées de séquençage de l'ADN, notamment le séquençage de l'exome entier. Parmi ces cas, l'un concerne un garçon de 7 ans atteint à la fois du SA et de la maladie de Krabbe (liée à des mutations dans le gène GALC, provoquant une dégénérescence du système nerveux).

Le garçon présentait des symptômes atypiques qui ont poussé les médecins à chercher une seconde explication génétique. En plus des caractéristiques classiques du SA, il souffrait d'une raideur musculaire marquée et de troubles irritables, ce qui a conduit à identifier la maladie de Krabbe. Ce double diagnostic a été rendu possible grâce aux technologies avancées de séquençage, qui permettent d'examiner plusieurs gènes simultanément pour détecter des anomalies génétiques.

L'étude souligne l'importance d'une évaluation clinique minutieuse lorsque les symptômes ne s'alignent pas parfaitement avec un seul diagnostic génétique. Ces découvertes peuvent non seulement améliorer les traitements spécifiques pour ces enfants, mais aussi offrir des conseils génétiques plus précis aux familles. Selon les auteurs, le recours à des techniques comme le séquençage de l'exome entier devient essentiel pour identifier des cas complexes de maladies génétiques rares, comme dans le SA, où des conditions supplémentaires peuvent influencer la prise en charge et le pronostic.

Mise au point d'une méthode d'extraction d'ADN standardisée à base de NaCl à partir de cellules de la muqueuse buccale pour les maladies à empreinte génétique, telles que les syndromes de Prader-Willi et d'Angelman : une étude préliminaire (Laeticia Lopes Cabral Guimaraes da Fonseca et al., Mai 2024 - Genes)

DOI : [10.3390/genes15050641](https://doi.org/10.3390/genes15050641)

Cet article présente une méthode innovante et économique pour extraire de l'ADN à partir d'échantillons non invasifs de cellules de la bouche, prélevés avec des écouvillons buccaux. Cette méthode pourrait améliorer le diagnostic des maladies génétiques rares, comme le SA, qui nécessitent une analyse moléculaire précise.

L'approche repose sur une technique utilisant du sel (NaCl) pour extraire l'ADN, qui est ensuite analysé pour détecter des anomalies épigénétiques caractéristiques des syndromes génétiques. Comparée à des kits commerciaux souvent coûteux, la méthode NaCl offre une alternative simple, abordable et rapide. Les tests ont montré que cette technique produit une quantité d'ADN suffisante et de bonne qualité pour des analyses avancées, comme la détection des profils de méthylation de l'ADN. Ces profils permettent de diagnostiquer des maladies comme le SA, avec des résultats comparables à ceux obtenus avec des échantillons de sang.

L'utilisation d'écouvillons buccaux est particulièrement avantageuse pour les populations vulnérables, comme les nouveau-nés, car elle est non invasive et facile à réaliser. Cette méthode pourrait réduire les coûts et les contraintes liés aux prélèvements sanguins, tout en rendant le diagnostic plus accessible, notamment dans des régions éloignées.

Effets des expressions faciales sur l'exactitude des diagnostics en génétique médicale : une étude basée sur l'intelligence artificielle (Tanviben Patel et *al.*, Juin 2024 - Bioinformatics)

DOI : [10.1093/bioinformatics/btae239](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btae239)

Cet article explore l'influence des expressions faciales sur la précision des diagnostics de maladies génétiques rares comme le SA. À l'aide de l'intelligence artificielle, les chercheurs ont analysé des milliers de photos de patients et découvert que les visages souriants augmentent les chances d'un diagnostic correct pour des maladies comme le SA ou le syndrome de Williams, souvent associés à un sourire caractéristique.

Les chercheurs ont utilisé une technologie pour modifier les expressions faciales sur des photos, tout en conservant les traits propres à chaque maladie. Les résultats montrent que l'absence d'un sourire réduit l'efficacité des outils d'IA et des cliniciens pour reconnaître ces maladies. Cela souligne l'importance de l'expression faciale dans l'interprétation des symptômes, mais aussi les biais qu'elle peut introduire.

Cette étude vise à améliorer les outils diagnostiques en tenant compte de ces biais pour offrir des évaluations plus justes et adaptées à tous les patients, quelle que soit leur expression faciale.

Âge du diagnostic

Âge du diagnostic chez les enfants atteints de syndromes liés au chromosome 15 (Anne C Wheeler et *al.*, Novembre 2023 - Journal of Neurodevelopmental Disorders)

DOI : [10.1186/s11689-023-09504-x](https://doi.org/10.1186/s11689-023-09504-x)

Cet article se concentre sur le moment où les enfants atteints de syndromes neurogénétiques liés au chromosome 15 — incluant le SA, le syndrome de Prader-Willi (SPW) et le syndrome de duplication 15q (Dup15q) — reçoivent leur diagnostic. Ces trois troubles, bien qu'ayant des origines génétiques similaires, présentent des caractéristiques cliniques différentes, ce qui peut influencer le délai du diagnostic.

Les résultats montrent que le SA est généralement diagnostiqué autour de l'âge de 2 ans, souvent après que les parents remarquent un retard dans les étapes clés du développement, comme la marche ou la communication. Cela est particulièrement vrai pour les formes génétiques non associées à une délétion, qui nécessitent des tests supplémentaires. Ce délai contraste avec le SPW, où le diagnostic est souvent posé dès les premiers mois de vie grâce à des symptômes évidents comme une faible tonicité musculaire ou des difficultés alimentaires à la naissance.

Le diagnostic tardif du SA peut limiter l'accès précoce à des interventions médicales et comportementales essentielles. Cela est préoccupant à une époque où des thérapies géniques, susceptibles d'améliorer significativement la vie des patients, sont en cours de développement. Les chercheurs soulignent donc l'importance de sensibiliser davantage les professionnels de santé aux signes précoces du SA et d'élargir les programmes de dépistage génétique, notamment pour inclure ces syndromes dans les tests néonataux.

Étude de cas de diagnostic précoce du syndrome d'Angelman : reconnaître les présentations cliniques atypiques (Dang et al., Mai 2023 - Cureus)

DOI : [10.7759/cureus.39271](https://doi.org/10.7759/cureus.39271)

Cette étude décrit le cas d'un nourrisson ayant présenté des signes préoccupants dès ses premiers jours de vie : à deux jours, une perte de poids de 9,3 % a été constatée. Malgré des conseils pour améliorer l'allaitement et la nutrition, l'enfant a dû être hospitalisé en raison d'un échec de croissance. À neuf mois, le bébé présentait toujours un retard global de développement et une hypotonie musculaire (faiblesse des muscles des bras et des jambes). Cela a conduit à une consultation chez un neurologue.

Les examens ont révélé une IRM cérébrale normale, mais une anomalie génétique (délétion 15q11.2q13.1) confirmant le diagnostic de SA. Grâce à des thérapies spécifiques (kinésithérapie, orthophonie, etc.), l'enfant a montré des progrès lents mais constants.

Ce cas démontre l'importance de reconnaître rapidement les signes atypiques du SA, tels qu'un échec de croissance et une hypotonie musculaire. Un diagnostic précoce permet de mettre en place des interventions adaptées dès les premiers mois, incluant de la kinésithérapie et des dispositifs de soutien à la mobilité dès 6 mois pour améliorer les mouvements, ainsi que des aides éducatives et comportementales pour accompagner le développement (orthophonie, thérapie comportementale)

Ces mesures précoces présentent des avantages potentiels à long terme, en améliorant la qualité de vie des patients. Devant des symptômes vagues ou atypiques chez un nourrisson, il est donc essentiel pour les cliniciens de considérer une cause génétique. Cela facilite un diagnostic rapide et permet d'offrir les meilleures chances d'évolution à l'enfant.

3) AVANCÉES EN RECHERCHE FONDAMENTALE

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

Protéomique, génétique et épigénétique

Corrélation génotype¹¹-phénotype¹² au fil du temps dans le syndrome d'Angelman : étude sur 134 patients (Masanori Fujimoto et al., Août 2024 - HGG Advances)

DOI : [10.1016/j.xhgg.2024.100342](https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2024.100342)

Cette étude a analysé les caractéristiques cliniques et génétiques de 134 patients atteints du SA, âgés de 1 à 45 ans avec un âge médian de 6 ans. Parmi eux, 29 cas étaient liés à une délétion maternelle, 57 cas à une mutation du gène UBE3A, et 48 cas à une disomie uniparentale ou à un défaut d'empreinte génomique.

Les chercheurs ont examiné comment les symptômes varient en fonction de l'origine génétique (délétion, mutation de UBE3A, ou disomie uniparentale/impression défectueuse) et de l'âge des patients.

Les résultats montrent que le retard de développement est présent chez tous les patients, mais d'autres caractéristiques, comme les troubles de l'équilibre, les rires faciles ou les crises d'épilepsie, varient selon les causes génétiques. Par exemple, les patients avec une délétion génétique présentent des symptômes plus sévères, comme des crises d'épilepsie survenant à un plus jeune âge (vers 2 ans). En revanche, ceux avec des mutations ou une disomie uniparentale ont souvent des symptômes moins marqués et un début de marche plus précoce (vers 3 ans). Les troubles moteurs et l'absence de parole significative sont moins fréquents chez les jeunes enfants présentant des mutations ou une disomie, mais ces signes deviennent plus visibles avec l'âge.

Étonnamment, l'article rapporte que les rires et l'hyperactivité augmenteraient avec l'âge (à partir de 4 ans) chez les patients atteints du SA ayant une disomie ou un défaut d'empreinte. Cette information est surprenante car elle contraste avec les observations habituellement rapportées par les familles, qui décrivent plutôt une diminution de ces comportements avec l'âge. Une telle divergence soulève des questions et invite à interpréter précautionneusement ces résultats. Ces caractéristiques pourraient s'expliquer par des différences génétiques entre les mécanismes du SA, influençant le développement comportemental. Des biais d'observation entre études cliniques et témoignages familiaux, ainsi que des facteurs environnementaux (cadre éducatif, cadre hospitalier, thérapies), pourraient aussi jouer un rôle. Enfin, la variabilité interindividuelle et les limites des échantillons étudiés peuvent contribuer à ces écarts, nécessitant des recherches supplémentaires.

¹¹ Génotype : ensemble des caractères génétiques d'un être vivant, qu'ils se traduisent ou non dans son phénotype.

¹² Phénotype : ensemble des caractères apparents d'un individu dus au génotype et aux modifications apportées par l'environnement.

Épigénétique dans les maladies neurologiques rares (Chris-Tiann Roberts et *al.*, Juillet 2024 - *Frontiers in Cellular and Developmental Biology*)

DOI : [10.3389/fcell.2024.1413248](https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1413248)

Cet article explore le rôle de l'épigénétique dans les maladies neurologiques rares, y compris le SA. L'épigénétique régule l'expression des gènes sans modifier la séquence ADN, grâce à des mécanismes tels que la méthylation de l'ADN et les modifications des protéines histones. Ces mécanismes jouent un rôle clé dans la manière dont les cellules nerveuses fonctionnent et interagissent. Pour le SA, des modifications épigénétiques perturbent l'expression des gènes. L'article explore la manière dont ces anomalies épigénétiques contribuent aux caractéristiques spécifiques du SA, comme les troubles du développement et les atteintes neurologiques.

Il est également souligné que la recherche sur l'épigénétique pourrait ouvrir la voie à des traitements innovants pour le SA, en ciblant spécifiquement ces mécanismes perturbés.

Aperçus structurels du mécanisme fonctionnel de l'ubiquitine ligase E6AP (Zhen Wang et *al.*, Avril 2024 - *Nature Communications*)

DOI : [10.1038/s41467-024-47586-w](https://doi.org/10.1038/s41467-024-47586-w)

Cet article explore le rôle de la protéine E6AP, une enzyme impliquée dans des processus biologiques clés, et son lien avec le SA. E6AP est une "ubiquitine ligase", c'est-à-dire une enzyme qui aide à marquer d'autres protéines pour qu'elles soient dégradées ou régulées dans les cellules. Une défaillance de cette protéine est associée à des maladies comme le SA, où l'absence d'E6AP fonctionnelle entraîne de graves troubles neurologiques.

Grâce à des techniques avancées comme la microscopie électronique, les chercheurs ont découvert que la protéine E6AP peut exister sous deux formes : inactive (monomère) ou active (dimère). Le passage entre ces deux formes est contrôlé par une partie spécifique de la protéine, appelée hélice $\alpha 1$, qui change de structure pour activer l'enzyme. Cette transformation est cruciale pour permettre à E6AP de remplir son rôle dans les cellules.

L'étude indique également la manière dont certaines mutations dans E6AP, souvent observées chez les personnes atteintes du SA, altèrent cette transformation et réduisent la capacité de l'enzyme à fonctionner correctement. Ces mutations perturbent l'interaction entre les différentes parties de la protéine, ce qui empêche la formation du dimère actif.

Enfin, les résultats soulignent l'importance de comprendre ces mécanismes pour développer des traitements ciblant E6AP. En restaurant ou en régulant son activité, il pourrait être possible de traiter des maladies liées à son dysfonctionnement, comme le SA, et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Altération de la mémoire de la peur contextuelle dans un modèle murin du syndrome d'Angelman associée à des réponses transcriptionnelles modifiées (Wenyue Su et *al.*, Octobre 2023 - *Scientific Report*)

DOI : [10.1038/s41598-023-45769-x](https://doi.org/10.1038/s41598-023-45769-x)

Cette étude s'est intéressée à la façon dont la mémoire contextuelle, liée à des expériences émotionnelles, est affectée chez des souris modèles du SA, en comparant leur réponse à celle de souris normales (témoins).

Les chercheurs ont analysé l'activité des gènes dans une région spécifique du cerveau appelée hippocampe, qui joue un rôle clé dans la mémoire et l'apprentissage. Lorsqu'on leur

a présenté une situation liée à une expérience précédente (rappel de mémoire), les souris atteintes du SA ont montré des changements dans l'expression de certains gènes, mais ces changements étaient moins bien organisés et ne correspondaient pas aux programmes génétiques typiquement liés à la mémoire. En revanche, les souris témoins ont activé des groupes de gènes associés à la plasticité cérébrale, essentielle pour apprendre et mémoriser.

L'étude a également mis en évidence des différences dans l'organisation des réseaux de protéines dans les cellules cérébrales entre les deux groupes. Par exemple, chez les souris témoins, des gènes liés à la structure des cellules cérébrales et à leur interaction avec leur environnement étaient activés, alors que ces mécanismes semblaient absents chez les souris atteintes de SA.

Ces résultats suggèrent que l'incapacité des souris SA à activer des mécanismes transcriptionnels spécifiques pourrait expliquer leurs difficultés à former et rappeler des souvenirs.

Modèles du SA

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

Modèles de cellules souches du syndrome d'Angelman (Joao Camoes dos Santos et al., Octobre 2023 - Frontiers in Cellular and Developmental Biology)

DOI : [10.3389/fcell.2023.1274040](https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1274040)

Traditionnellement, les recherches sur le SA reposent sur des modèles animaux, notamment des souris. Ces modèles ont permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à la maladie. Cependant, ils présentent des limites, car les symptômes observés chez les animaux ne reflètent pas toujours fidèlement ceux des humains. De nouvelles approches, utilisant des cellules souches humaines, offrent des perspectives prometteuses pour surmonter ces obstacles.

Les cellules souches pluripotente humaines ont la capacité unique de se transformer en presque tous les types de cellules du corps, comme des neurones. Qu'elles soient embryonnaires ou induites, ces cellules permettent de recréer des tissus cérébraux en laboratoire. Ces mini-cerveaux, appelés organoïdes cérébraux, reproduisent certains aspects du développement cérébral humain. Ils sont ainsi utilisés pour étudier le SA, identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et tester des traitements potentiels.

Ces modèles ont déjà révélé des anomalies dans les mécanismes neuronaux du SA, telles que des déséquilibres dans les signaux excitateurs et inhibiteurs du cerveau. Ils permettent également de tester des thérapies prometteuses, comme l'utilisation d'outils génétiques pour réactiver le gène silencieux UBE3A. Ces recherches ouvrent la voie à des avancées cliniques qui pourraient transformer la vie des personnes atteintes du SA.

Décoder la physiopathologie des troubles neurodéveloppementaux à l'aide d'organoïdes cérébraux (Olivier Dionne et *al.*, Septembre 2024 - Brain)

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

Comme décrit précédemment, les organoïdes cérébraux, créés à partir de cellules souches, reproduisent en laboratoire des structures cérébrales humaines miniatures. Ces organoïdes offrent un outil révolutionnaire pour étudier des troubles comme le SA et d'autres troubles neurodéveloppementaux. Contrairement aux modèles animaux, ils permettent une exploration plus précise du développement du cerveau humain et des anomalies associées à ces troubles.

Concernant le SA, les recherches sur des organoïdes montrent des caractéristiques spécifiques, comme une activité neuronale anormale liée à des surcharges de canaux ioniques, responsables de crises semblables à celles des patients. Ces modèles permettent aussi d'identifier les mécanismes génétiques derrière ces anomalies, notamment le rôle perturbé du gène UBE3A, crucial dans ce syndrome.

Les organoïdes ouvrent également la voie à des traitements personnalisés, permettant de tester des médicaments directement sur des modèles spécifiques au patient. Des résultats prometteurs incluent la réduction de l'activité anormale grâce à des inhibiteurs spécifiques, qui pourraient à terme devenir des traitements pour des symptômes comme les crises d'épilepsie ou les déficits cognitifs.

Création de trois lignées de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) avec systèmes inductibles pour la recherche sur le syndrome d'Angelman (Josephine Haake et *al.*, Août 2024 - Stem Cell Research)

DOI : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38843694/>

Cet article décrit le développement de lignées cellulaires spécialisées destinées à améliorer la recherche sur le SA. Il s'agit de cellules souches pluripotentes induites (iPSCs), fabriquées en reprogrammant des cellules adultes, comme des cellules de peau (appelées fibroblastes), pour leur redonner des propriétés semblables à celles des cellules souches.

Les chercheurs ont créé trois lignées de ces cellules iPSC : deux à partir de patients atteints du syndrome d'Angelman et une à partir d'un individu sain utilisé comme contrôle. Ils ont ensuite utilisé une technique avancée appelée CRISPR/Cas9¹³, une sorte de "ciseaux génétiques", pour insérer un système dans l'ADN de ces cellules. Ce système, appelé rtTA3, permet d'activer ou de désactiver des gènes spécifiques grâce à un médicament appelé doxycycline. Cela offre un moyen de contrôler précisément l'activité de certains gènes en laboratoire.

Création de modèles isogéniques des syndromes d'Angelman et de Prader-Willi dans des cellules souches embryonnaires humaines modifiées par CRISPR/Cas9 (Rachel B. Gilmore et *al.*, Novembre 2024 – PLOS One)

DOI : [10.1038/s41551-024-01267-7](https://doi.org/10.1038/s41551-024-01267-7)

Cette étude a conçu des modèles cellulaires pour mieux comprendre le SA et le syndrome de Prader-Willi (PWS). Les chercheurs ont, ici aussi, utilisé l'outil CRISPR/Cas9 pour reproduire les délétions génétiques courantes associées à ces syndromes dans des cellules souches embryonnaires humaines.

¹³ CRISPR/Cas : outil de manipulation génétique à fort potentiel, notamment utilisé comme ciseau moléculaire afin d'introduire des modifications locales du génome (édition génomique).

Les résultats montrent que ces cellules modifiées permettent de reproduire les caractéristiques génétiques et cellulaires des syndromes, notamment l'impact sur l'expression du gène UBE3A, clé dans le SA. Ces modèles ont également pu être différenciés en neurones, offrant une plateforme précieuse pour étudier les mécanismes liés aux troubles du développement neuronal et pour tester des approches thérapeutiques ciblées.

En résumé, ces lignées cellulaires représentent une avancée majeure pour la recherche, car elles permettent aux scientifiques d'étudier le SA de manière plus détaillée. Ces cellules conservent leurs caractéristiques importantes : elles peuvent se transformer en différents types de cellules et leur structure génétique reste stable. Cela en fait des outils précieux pour reproduire en laboratoire les effets du syndrome d'Angelman, tester de nouvelles thérapies et explorer les mécanismes biologiques responsables de la maladie.

Organisation régionale et cellulaire de la protéine UBE3A/E6AP associée au syndrome d'Angelman et de son ARN antisens dans le cerveau du macaque rhésus en développement (Chavely Gonzalez Ramirez et al., Mai 2024 - Frontiers in Neuroanatomy)

DOI : [10.3389/fnana.2024.1410791](https://doi.org/10.3389/fnana.2024.1410791)

Cet article explore l'expression de la protéine UBE3A, essentielle au développement cérébral, et de son ARN antisens¹⁴ (UBE3A-ATS) dans le cerveau en développement du macaque rhésus.

Les chercheurs montrent que l'expression de l'ARN antisens UBE3A-ATS, qui désactive la copie paternelle, commence après la neurogenèse (formation des neurones), pendant la phase de maturation neuronale. Cette découverte suggère qu'il existe une fenêtre temporelle avant la désactivation complète de la copie paternelle, où des thérapies ciblées pourraient réactiver UBE3A et potentiellement atténuer les symptômes du SA.

L'étude révèle également des similitudes entre les schémas d'expression d'UBE3A chez les macaques et les humains, renforçant la pertinence des modèles animaux pour étudier le SA. Les données indiquent que les interventions précoces, idéalement pendant le développement prénatal ou peu après la naissance, pourraient offrir les meilleurs résultats pour rétablir la fonction de la protéine UBE3A.

En conclusion, cette recherche met en évidence l'importance de comprendre les mécanismes temporels et cellulaires d'UBE3A et UBE3A-ATS pour développer des thérapies plus efficaces contre le syndrome d'Angelman.

[Microbiote](#)

Troubles neurodéveloppementaux associés à un déséquilibre du microbiote intestinal chez les enfants (Alejandro Borrego-Ruiz et al., Juin 2024 - Children)

DOI : [10.3390/children11070796](https://doi.org/10.3390/children11070796)

Cet article explore le lien entre les troubles neurodéveloppementaux (TND) incluant le SA chez les enfants et la dysbiose du microbiote intestinal, c'est-à-dire un déséquilibre de la flore bactérienne qui habite l'intestin.

¹⁴ ARN ou oligonucléotide antisens : ARN monocaténaire (simple brin) qui peut se lier par complémentarité à un ARN messager, donc de sens opposé, et bloquer ainsi la traduction de cet ARNm, donc sa fonction.

Le microbiote intestinal joue un rôle clé dans le développement précoce du cerveau grâce à des échanges bidirectionnels entre l'intestin et le système nerveux, connu sous le nom d'axe intestin-cerveau. Ce lien implique des systèmes nerveux, immunitaires et endocriniens. Pendant les premières années de vie, le microbiote influence la maturation des neurones, la plasticité cérébrale et la réponse au stress.

Les enfants atteints de TND présentent souvent des altérations du microbiote. L'article démontre le potentiel des interventions ciblant le microbiote pour améliorer les symptômes des TND. Des approches comme les probiotiques, les transplantations de microbiote fécal, ou des régimes alimentaires personnalisés sont envisagées comme des pistes prometteuses. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'impact à long terme de ces thérapies et pour établir des recommandations adaptées.

Les microbes intestinaux dans le développement du système nerveux central et les troubles associés (Yumeng Gan et *al.*, Janvier 2024 - Frontiers in Immunology)

DOI : [10.3389/fimmu.2023.1288256](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1288256)

Cet article explore également le lien entre le microbiote intestinal et le développement du cerveau, en se concentrant sur des maladies comme le SA. Les chercheurs expliquent ici encore que le microbiote joue un rôle crucial dans la communication entre l'intestin et le cerveau, influençant des processus essentiels comme la croissance des neurones, la formation des connexions cérébrales et la barrière protectrice qui entoure le cerveau.

Dans le cas du SA, des déséquilibres dans le microbiote intestinal sont souvent observés. Ces perturbations pourraient aggraver les symptômes du SA, comme les troubles moteurs et les problèmes de coordination. Des recherches montrent que certaines bactéries bénéfiques, comme les *Lactobacillus* ou les *Bifidobacterium*, sont souvent réduites chez les patients atteints de SA, tandis que d'autres, comme les *Bactéroïdes*, sont plus présentes et pourraient influencer négativement la santé intestinale et cérébrale.

Les scientifiques explorent des solutions pour rééquilibrer ce microbiote, par exemple à travers des probiotiques (bactéries bénéfiques) ou des changements alimentaires. Ces approches pourraient aider à réduire les symptômes neurologiques et intestinaux du SA, ouvrant la voie à de nouvelles thérapies. Cependant, davantage de recherches sont nécessaires pour mieux comprendre ces interactions et développer des traitements efficaces.

Métabolomique (métabolisme)

Les analyses métabolomiques basées sur la RMN-1H révèlent des altérations métaboliques au stade précoce du développement dans un modèle murin du syndrome d'Angelman (Pooja Kri Gupta et *al.*, Juillet 2024 - Molecular Autism)

DOI : [10.1186/s13229-024-00608-2](https://doi.org/10.1186/s13229-024-00608-2)

Cet article explore comment le SA affecte les processus métaboliques dès le développement embryonnaire, à travers des analyses approfondies réalisées sur des modèles murins.

Les chercheurs ont analysé les cerveaux d'embryons de souris au 16^e jour de gestation et ont découvert des niveaux anormalement élevés de trois métabolites : le lactate, l'acétate et le succinate. Ces molécules jouent un rôle essentiel dans la production d'énergie et le fonctionnement cellulaire.

L'augmentation marquée du lactate et du succinate reflète des anomalies dans le métabolisme énergétique, favorisant un processus moins efficace (la glycolyse) plutôt que les voies

normales de production énergétique (cycle de Krebs). Ces perturbations sont associées à un stress oxydatif mitochondrial, caractérisé par une production excessive de radicaux libres (ROS), qui peut altérer le développement des cellules cérébrales, notamment leur croissance et leur différenciation.

Les résultats montrent que ces altérations métaboliques, présentes dès le stade embryonnaire, pourraient contribuer aux troubles neurologiques sévères observés chez les personnes atteintes du SA. Ces travaux soulignent l'importance de mieux comprendre ces mécanismes pour envisager des traitements ciblés visant à corriger ces dysfonctionnements métaboliques.

Accumulation excessive de protéines et autophagie altérée dans l'hippocampe dans un modèle murin du syndrome d'Angelman (Francesca Aria et *al.*, Juillet 2023 – Biological Psychiatry)

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.11.016>

Cette étude examine les anomalies biologiques responsables des troubles neurologiques liés au SA en se concentrant sur le métabolisme des protéines dans l'hippocampe dorsal de souris modèles de cette maladie. L'hippocampe est une région du cerveau essentielle pour la mémoire et les fonctions cognitives et les résultats mettent en évidence des déséquilibres profonds dans la gestion des protéines chez les individus atteints de SA.

Les chercheurs ont constaté une accumulation excessive de certaines protéines neuronales, notamment celles impliquées dans la plasticité synaptique (ARC, FOS et EGR1) et dans l'autophagie (MLP3B, SQSTM1 et LAMP1). L'autophagie, un processus naturel qui permet aux cellules de recycler ou éliminer les composants endommagés, est perturbée chez les souris SA. Cette altération conduit à une accumulation d'agrégats autophagosomiaux, suggérant un blocage dans le flux autophagique, ce qui empêche les cellules de maintenir un équilibre sain.

En réponse à l'apprentissage, qui stimule normalement la synthèse des protéines et l'autophagie, les souris SA n'ont pas montré les ajustements typiques observés chez des souris saines. Cette absence de réponse dynamique affecte leur capacité à former des souvenirs et à s'adapter cognitivement. Par ailleurs, les chercheurs ont observé des anomalies dans les protéines synaptiques, tant au niveau pré-synaptique que post-synaptique, ce qui perturbe la communication entre les neurones.

Pour explorer de potentielles solutions, l'étude a testé un traitement expérimental visant à stimuler l'autophagie, le TAT-Beclin 1. Ce traitement a permis d'améliorer les déficits de mémoire et de réduire les agrégats de protéines dans l'hippocampe des souris SA, suggérant qu'une intervention ciblée sur l'autophagie pourrait atténuer certains symptômes du SA.

4) RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT ET RECHERCHE PRÉCLINIQUE

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

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

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

Avancées thérapeutiques

Recherche translationnelle pour le développement de traitements pour les patients atteints de maladies neurogénétiques : une étape importante pour le syndrome d'Angelman (Bernard Dan et *al.*, Novembre 2023 - European Journal of Paediatric Neurology)

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.11.008>

Cet article explore les avancées dans le traitement du SA. Des recherches récentes se concentrent sur l'activation de la copie paternelle silencieuse de ce gène, avec des résultats prometteurs chez des modèles animaux comme les souris. Une autre approche consiste à cibler des récepteurs neuronaux spécifiques, tels que les récepteurs GABAA extra synaptiques, pour réduire les symptômes liés à l'hyperexcitabilité cérébrale, comme les crises d'épilepsie.

Un essai clinique de phase III a évalué l'efficacité d'un médicament, le gaboxadol, conçu pour stimuler ces récepteurs chez des enfants atteints du SA (Cf. partie *Recensement des essais cliniques en cours*). Bien que le médicament ait été bien toléré, aucune amélioration significative des symptômes n'a été observée par rapport à un placebo. Ces résultats, bien que décevants sur le plan clinique, apportent des informations précieuses pour affiner les recherches futures. L'étude souligne l'importance d'utiliser des outils d'évaluation plus précis pour détecter les changements subtils dans les symptômes du SA et pour inclure des participants présentant des profils génétiques variés afin de mieux comprendre les réponses au traitement.

En conclusion, cet article explore la complexité du développement de traitements pour le syndrome d'Angelman, tout en soulignant l'importance d'une recherche rigoureuse et collaborative. Ces efforts ouvrent la voie à des thérapies plus ciblées et efficaces pour améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles.

Conception structurale d'inhibiteurs peptidomimétiques de PSD-95 avec une affinité améliorée pour le domaine PDZ3 (Mandar T Naik et *al.*, Janvier 2024 - FEBS Letters)

DOI : [10.1002/1873-3468.14767](https://doi.org/10.1002/1873-3468.14767)

Cet article explore le développement de nouveaux composés appelés peptidomimétiques¹⁵ pour cibler des problèmes neurologiques comme le SA. Les chercheurs se sont concentrés sur une protéine cérébrale spécifique, PSD-95, qui joue un rôle clé dans la signalisation cérébrale et est impliquée dans des troubles neurodéveloppementaux.

Ils ont conçu une série de composés, nommés "Syn3", capables de se lier avec précision à un domaine (PDZ3) de la protéine PSD-95. Ces nouveaux composés montrent une affinité 7 fois plus forte que les précédents, comme le CN2097. Ils sont également plus stables et résistants à la dégradation dans le corps, ce qui les rend plus prometteurs comme traitement.

Dans le cadre du SA, ces composés ont montré des effets bénéfiques sur la plasticité synaptique, c'est-à-dire la capacité du cerveau à s'adapter et à apprendre. Ces avancées ouvrent la voie à des essais cliniques pour des traitements ciblés, potentiellement efficaces pour améliorer les fonctions cognitives et motrices chez les patients atteints de ce syndrome.

¹⁵ Peptidomimétique : molécule organique utilisée en pharmacologie comme substitut de peptides actifs.

Les substrats neuronaux de l'UBE3A offrent un potentiel thérapeutique pour le syndrome d'Angelman (Joseph C Krzeski et *al.*, Août 2024 - Current Opinion in Neurobiology)

DOI : [10.1016/j.conb.2024.102899](https://doi.org/10.1016/j.conb.2024.102899)

Cet article explore de nouvelles pistes thérapeutiques pour le SA. Une stratégie émergente consiste à cibler les substrats neuronaux de l'UBE3A, c'est-à-dire les protéines que ce gène régule. Ces substrats pourraient jouer un rôle clé dans les symptômes du SA.

Les chercheurs ont identifié des protéines potentiellement impliquées dans le dysfonctionnement cérébral lié au SA, en particulier des composants du protéasome, une structure cellulaire essentielle pour l'élimination des protéines inutiles ou endommagées. Ces découvertes pourraient non seulement aider à développer de nouveaux traitements, mais aussi fournir des biomarqueurs pour mesurer l'efficacité des thérapies en cours.

Les traitements actuels, basés sur des approches génétiques ou des thérapies par oligonucléotides, montrent des progrès prometteurs mais rencontrent encore des défis techniques, comme leur administration répétée et invasive. En parallèle, cibler les substrats de l'UBE3A pourrait offrir des solutions complémentaires, avec des applications potentielles pour améliorer les symptômes et ralentir la progression de la maladie.

L'azadiradione augmente l'expression de parvalbumine et de BDNF via Ube3a (Sudipta Jana et *al.*, Mars 2024 - Gene)

DOI : [10.1016/j.gene.2023.148081](https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.148081)

Cet article explore les effets d'une molécule naturelle appelée azadiradione, extraite des graines de l'arbre Neem, sur la protéine clé Ube3a dont l'absence ou le dysfonctionnement sont directement liés au SA.

Les chercheurs ont ici montré que l'azadiradione peut augmenter l'expression de la protéine Ube3a dans des cellules nerveuses et dans le cerveau de souris. Elle stimule également deux autres protéines importantes pour le fonctionnement des connexions cérébrales : la parvalbumine, qui régule l'activité des neurones, et le BDNF, une molécule essentielle à la croissance et au maintien des cellules nerveuses.

Dans un modèle de souris atteintes du SA, où Ube3a est inactif, les niveaux de parvalbumine et de BDNF sont considérablement réduits. L'étude révèle que l'azadiradione ne parvient pas à corriger ces déficits si Ube3a est absent, ce qui confirme que ses effets bénéfiques dépendent de cette protéine. Cela montre que l'azadiradione pourrait être utile pour traiter des troubles où Ube3a est encore partiellement actif.

Bien que ces résultats soient prometteurs, ils nécessitent des recherches supplémentaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité de cette molécule chez l'humain. Ces travaux ouvrent une nouvelle piste pour restaurer certaines fonctions cérébrales affectées dans le syndrome d'Angelman.

Les cobalamines fonctionnent comme activateurs allostériques d'une variante de l'UBE3A/E6AP associée au syndrome d'Angelman (Franziska Müller et *al.*, Mai 2024 - ChemBioChem)

DOI : [10.1002/cbic.202400184](https://doi.org/10.1002/cbic.202400184)

Cet article explore le rôle de la vitamine B12 et de ses dérivés (appelés cobalamines) dans l'activation de la protéine E6AP.

Les chercheurs ont étudié une variante particulière de l'enzyme E6AP, appelée E6AP-F583S, qui présente une activité réduite chez certaines personnes atteintes de SA. Ils ont découvert que certaines formes de vitamine B12, comme la cyanocobalamine, pouvaient améliorer l'activité de cette enzyme en modifiant sa structure et en stabilisant sa forme active. Ces résultats ont été obtenus grâce à des techniques avancées, comme l'analyse de la dynamique moléculaire et des tests biochimiques.

L'étude montre que la cyanocobalamine et d'autres cobalamines agissent spécifiquement sur cette enzyme sans affecter d'autres protéines similaires. Cela suggère que la supplémentation en vitamine B12 pourrait aider à rétablir une partie de l'activité enzymatique chez les personnes atteintes de SA, en particulier celles présentant cette variante spécifique. De plus, les cobalamines ont la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique, ce qui permet d'agir directement sur le cerveau.

Bien que ces résultats soient prometteurs, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de ces composés en tant que traitement potentiel pour le SA.

Un « unsilencer » d'UBE3A pour un traitement potentiel du syndrome d'Angelman (Hanna Vihma et *al.*, Juillet 2024 - Nature Communications)

DOI : [10.1038/s41467-024-49788-8](https://doi.org/10.1038/s41467-024-49788-8)

Les chercheurs ont ici identifié une petite molécule, appelée (S)-PHA533533, qui peut réactiver la copie paternelle silencieuse du gène UBE3A. Cette molécule fonctionne en réduisant l'expression d'un ARN antisens, appelé UBE3A-ATS, qui bloque normalement l'activation du gène paternel. Lors d'expériences sur des modèles murins, un simple traitement par injection de cette molécule a permis une production généralisée de la protéine UBE3A dans tout le cerveau. Les résultats ont montré que cette réactivation atteignait presque les niveaux normaux observés chez les souris non atteintes.

L'étude a également démontré que (S)-PHA533533 est efficace dans des neurones humains dérivés de cellules souches de patients atteints du SA. La molécule a significativement augmenté la production de la protéine UBE3A sans effets secondaires notables, ce qui en fait une piste prometteuse pour un traitement non invasif. Contrairement à d'autres approches thérapeutiques, comme les oligonucléotides antisens ou les virus modifiés, qui nécessitent des injections invasives et répétées, cette molécule pourrait être administrée de manière plus simple, par voie périphérique, tout en restant efficace à l'échelle du cerveau.

En conclusion, d'après les auteurs, (S)-PHA533533 offre un potentiel considérable pour développer un traitement sûr, non invasif et accessible pour le SA. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes d'action et pour affiner son utilisation en vue d'essais cliniques sur des patients humains.

Un peptidomimétique PSD-95 atténue les déficits neurologiques dans un modèle murin du syndrome d'Angelman (Kara A Lau et al., Novembre 2023 - Progress in Neurobiology)

DOI : [10.1016/j.pneurobio.2023.102513](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2023.102513)

Cet article explore un traitement prometteur pour le SA. Les chercheurs ont développé une molécule, CN2097, qui rétablit des fonctions cérébrales altérées en agissant sur une protéine clé, PSD-95, impliquée dans la communication entre les neurones.

Dans un modèle murin, CN2097 a corrigé les déficits de plasticité synaptique, un processus essentiel pour l'apprentissage et la mémoire, et amélioré des fonctions cognitives et motrices. Le traitement a également réduit une activité excessive de l'autophagie, un processus cellulaire perturbé dans le SA, permettant de préserver les protéines essentielles au bon fonctionnement des neurones. Ces résultats suggèrent que CN2097 pourrait devenir une option thérapeutique innovante pour le SA. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces effets et évaluer son potentiel chez l'humain.

Les inhibiteurs peptidomimétiques ciblant la signalisation TrkB/PSD-95 améliorent les fonctions cognitives et les crises dans un modèle murin de SA (Emily Z Huie et al., Décembre 2024 – Neuropsychopharmacology)

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41386-024-02020-z>

Cette étude explore l'utilisation d'inhibiteurs peptidomimétiques pour améliorer les déficits cognitifs et réduire les crises dans un modèle murin de SA. Les chercheurs se sont concentrés sur la signalisation¹⁶ impliquant le récepteur TrkB, qui joue un rôle clé dans la plasticité synaptique et la formation des dendrites. Chez les souris modèles de SA, ces voies de signalisation sont perturbées, contribuant aux déficits observés.

Les composés testés, Syn3 et D-Syn3, ont été conçus pour restaurer la signalisation TrkB-PSD-95. Après administration, ces composés ont permis d'améliorer la mémoire (évaluée par un test de reconnaissance d'objets) et de réduire la susceptibilité aux crises, tout en restaurant en partie la plasticité synaptique. D-Syn3, en particulier, a montré une meilleure efficacité et une durée d'action prolongée grâce à sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique.

Ces composés n'ont cependant pas corrigé les déficits moteurs et les anomalies de la démarche, soulignant la nécessité de recherches supplémentaires pour ajuster les doses et explorer leur potentiel sur d'autres aspects des symptômes du SA. Ces résultats offrent une piste prometteuse pour développer des traitements ciblant les troubles neurodéveloppementaux, y compris le SA.

Administration prénatale d'un oligonucléotide antisens thérapeutique : distribution cérébrale étendue et amélioration du phénotype du syndrome d'Angelman chez la souris (Maria T Clarke et al., Avril 2024 - Molecular therapies)

DOI : [10.1016/j.ymthe.2024.02.004](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.02.004)

Cette étude explore une approche innovante pour traiter le SA avant même la naissance. Les chercheurs ont ici utilisé un oligonucléotide antisens (ASO) pour tenter de réactiver le gène UBE3A chez des souris porteuses du syndrome.

Les résultats montrent que l'administration prénatale de cet ASO, soit directement dans le cerveau fœtal, soit dans le liquide amniotique, permet de rétablir l'expression du gène UBE3A

¹⁶ Signalisation cellulaire : système complexe de communication qui régit les processus fondamentaux des cellules et coordonne leur activité.

dans des zones clés du cerveau, notamment le cortex et l'hippocampe. Les souris traitées ont montré des améliorations significatives de leurs capacités motrices et cognitives, mesurées par des tests comportementaux.

L'étude souligne également que la méthode d'administration via le liquide amniotique pourrait être moins invasive et permettre une distribution systémique, atteignant non seulement le cerveau, mais aussi d'autres organes. Ces résultats ouvrent la voie à des traitements prénataux pour le SA et d'autres troubles génétiques graves détectables avant la naissance.

Les chercheurs insistent sur le potentiel de ces avancées, tout en reconnaissant la nécessité d'études supplémentaires pour adapter cette technique à l'humain.

Un système CRISPR-Cas13 haute-fidélité restaure l'expression de l'allèle paternel Ube3a et améliore les fonctions motrices chez des souris atteintes du syndrome d'Angelman (Jinhui et *al.*, Juillet 2023 - Molecular Therapy)

DOI : [10.1016/j.ymthe.2023.02.015](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.02.015)

Cet article présente une nouvelle approche pour traiter le SA via l'utilisation de la technologie CRISPR-Cas13. En injectant cette solution dans le cerveau de souris atteintes de SA, ils ont réussi à réactiver la copie paternelle du gène UBE3A. Cela a permis de réduire certains symptômes, comme les problèmes de coordination motrice et l'obésité.

Ce traitement est prometteur car il agit seulement sur l'ARN, une sorte de messenger dans les cellules, sans modifier l'ADN. Cela limite les risques d'effets indésirables. Bien que ces résultats soient encourageants chez les souris, des études supplémentaires sont nécessaires pour voir si cela peut être utilisé en toute sécurité chez les humains.

Des niveaux élevés d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) au début du développement du syndrome d'Angelman modifient la capacité apoptotique des cellules précurseurs neuronales (Lilach Simchi et *al.*, Juin 2023 - Molecular Psychiatry)

DOI : [10.1038/s41380-023-02038-7](https://doi.org/10.1038/s41380-023-02038-7)

Cet article explore les impacts précoces du SA sur le développement cérébral, en mettant en lumière un déséquilibre oxydatif dans les cellules précurseurs neuronales (cellules qui donneront naissance aux neurones) des embryons. Chez les embryons atteints de SA, les mitochondries (les "centrales énergétiques" des cellules) présentent des anomalies qui entraînent une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ces ROS, bien qu'importants pour certains processus cellulaires, deviennent nocifs en quantités excessives, provoquant des dommages aux cellules.

Les chercheurs ont observé que ces anomalies entraînent un stress oxydatif, une réduction des niveaux de glutathion (un antioxydant naturel protecteur) et une augmentation de l'apoptose (la mort programmée des cellules). Ces effets perturbent le développement cérébral embryonnaire, compromettant la formation normale des neurones et pouvant contribuer à des troubles neurologiques caractéristiques du SA.

L'étude montre que l'ajout de glutathion synthétique (GSH-EE) peut réduire les niveaux de ROS et limiter la mort cellulaire, offrant une piste potentielle pour des traitements visant à corriger ces déséquilibres. Ces travaux mettent en évidence l'importance des mitochondries et du stress oxydatif dans le développement du SA et pourraient avoir des implications pour d'autres troubles neurodéveloppementaux.

Les altérations de la plasticité synaptique chez les modèles murins de SA sont restaurées par la stimulation des récepteurs 5-HT7 (Amelia Pizzella et *al.*, Novembre 2024 – Progress in Neurobiology)

DOI : [10.1016/j.pneurobio.2024.102684](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2024.102684)

Cette étude explore l'impact de la stimulation des récepteurs 5-HT7, un sous-type de récepteur à la sérotonine, sur les déficits synaptiques et comportementaux dans un modèle murin de SA. Les chercheurs ont utilisé un agoniste sélectif (un agoniste se liant à un type de récepteur spécifique), LP-211, pour activer ces récepteurs et observer ses effets sur différents aspects de la pathologie.

Les souris atteintes de SA présentaient une diminution de la densité des épines dendritiques (structures essentielles pour la communication entre neurones) et une altération de la plasticité synaptique, un processus clé pour l'apprentissage et la mémoire. Après stimulation des récepteurs 5-HT7, ces déficits ont été partiellement restaurés, avec une augmentation de la densité des épines et une amélioration de la plasticité synaptique.

Sur le plan comportemental, l'activation des récepteurs 5-HT7 a permis d'améliorer les performances des souris dans un test de mémoire contextuelle, bien que les résultats soient restés limités dans d'autres types de tests de mémoire.

Ces résultats montrent que cibler les récepteurs 5-HT7 pourrait être une stratégie prometteuse pour traiter certains symptômes du SA, en améliorant la fonction synaptique et les capacités cognitives. Cette étude ouvre la voie à des recherches supplémentaires pour évaluer cette approche thérapeutique chez l'humain.

5) ESSAIS CLINIQUES

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

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

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

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

Phase 4 : *une fois le traitement approuvé et commercialisé, des études de suivi sont réalisées pour continuer à surveiller ses effets à long terme et sa sécurité dans un usage plus large.*

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

Pour d'autres informations concernant les essais clinique, une brochure est disponible sur le [site de l'AFSA](#).

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

Recensement des essais cliniques en cours relatifs au SA

Étude sur OV101 pour le syndrome d'Angelman (NEPTUNE)

Statut : terminé

Organisateur : Ovid Therapeutics Inc.

Identifiant de l'essai clinique : [NCT04106557](#)

Article associé : Étude NEPTUNE sur le Gaboxadol pour le Syndrome d'Angelman
(Christopher Keary et *al.*, Novembre 2023 – European Journal of Pediatric Neurology)

DOI : [10.1016/j.ejpn.2023.07.008](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.07.008)

L'étude NEPTUNE a évalué l'efficacité et la sécurité du Gaboxadol (OV101), un médicament ciblant les récepteurs GABA extrasynaptiques, chez des enfants âgés de 4 à 12 ans atteints du SA. Ce médicament vise à corriger une anomalie du fonctionnement cérébral liée à la diminution de l'inhibition tonique, un mécanisme perturbé dans le SA.

L'essai a inclus 104 participants, répartis de manière aléatoire entre le Gaboxadol et un placebo, pour une durée de 12 semaines. L'efficacité a été mesurée à l'aide d'une échelle spécifique (CGI-I-AS), évaluant les améliorations dans des domaines clés (comportement, motricité, communication et sommeil). Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe Gaboxadol et le placebo, la plupart des participants ne montrant aucun changement notable sur l'échelle d'amélioration globale. Bien que le médicament ait été bien toléré, des effets secondaires légers à modérés, comme la fatigue et des troubles de la coagulation (aPTT prolongé), ont été rapportés dans le groupe Gaboxadol.

L'étude n'a donc pas démontré l'efficacité du Gaboxadol pour améliorer les symptômes du SA chez les enfants. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer son potentiel dans des sous-groupes spécifiques ou pour d'autres symptômes, comme les troubles du sommeil. Cette étude souligne également l'importance de stratégies pour réduire l'effet placebo, très présent dans les essais pédiatriques.

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

Statut : en cours, Phase IIa

Organisateur : Ionis Pharmaceuticals, Inc. (USA)

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

Date de fin estimée de l'essai : mars 2029

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

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

Environ 44 à 55 participants sont inclus dans cette étude, offrant une analyse détaillée des effets du traitement. Les chercheurs collectent des données sur la sécurité, la tolérance et

l'impact de l'ION582 sur les symptômes de la maladie, afin de déterminer son potentiel thérapeutique.

Étude de phase 3, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du GTX-102 chez des patients pédiatriques atteints du syndrome d'Angelman

Statut : En cours, Phase 3

Organisateur : Ultragenyx Pharmaceutical Inc

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

Date de fin estimée de la phase : novembre 2027

Comme indiqué sur le [site de l'AFSA](#), depuis 2012, le laboratoire Genetx Ultragenyx travaille sur le développement du GTX-102, un oligonucléotide antisens. Cette petite molécule a pour objectif de restaurer, au niveau des neurones, l'expression du gène UBE3A porté par le chromosome 15 d'origine paternelle, dont l'activité est normalement réprimée dans le SA. Le mode d'action de GTX-102 est similaire à celui de la molécule étudiée dans l'essai HALOS présenté ci-dessus, mené par le laboratoire Ionis.

L'inclusion totale prévue est estimée à 120 patients, avec une fin d'étude prévue pour fin 2027. Cet essai clinique représente une avancée majeure dans la recherche sur le SA, en visant à apporter une solution thérapeutique innovante et ciblée pour cette maladie génétique rare.

Historique des essais cliniques GTX-102 :

La première étude clinique concernant GTX-102 a débuté en février 2020 aux États-Unis. Il s'agissait d'une étude de phase 1/2, visant à évaluer la sécurité et la tolérance de la molécule chez des patients, avec administration de doses multiples et croissantes par voie intrathécale (injection dans le liquide céphalorachidien). Les détails de cette étude sont disponibles sur la base de données ClinicalTrials.gov (NCT04259281).

En décembre 2020, des résultats intermédiaires ont révélé des effets indésirables graves, bien que réversibles, ce qui a conduit à la suspension temporaire de l'étude. Après une modification du protocole approuvée par la FDA (Food and Drug Administration, l'autorité américaine de régulation des médicaments), l'essai a repris en mai 2021, avec une extension au Canada et au Royaume-Uni. Le premier patient a été inclus à Oxford en décembre 2021.

En mai 2023, la FDA a validé l'extension de l'essai aux États-Unis avec des doses alignées sur celles utilisées dans les cohortes des autres pays. Peu après, en juin 2023, la France a ouvert ses premiers centres investigateurs pour cet essai au sein du Centre Hospitalier Necker-Enfants Malades, AP-HP, sous la responsabilité du Professeur Nadia Bahi-Buisson et du centre Hospitalier La Timone AP-HM, sous la responsabilité du Professeur Mathieu Milh. Actuellement, l'essai dispose de 10 centres investigateurs répartis dans plusieurs pays : États-Unis, Australie, France, Canada, Royaume-Uni, Japon.

Étude pour examiner la pharmacocinétique, la sécurité et démontrer le mécanisme d'action de l'Alogabat chez les enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans atteints du syndrome d'Angelman (AS) avec un génotype de délétion (Aldebaran)

Statut : en recrutement, Phase IIa

Organisateur : Hoffmann-La Roche (France)

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

Date de fin estimée de la phase : décembre 2025

Cette étude clinique, de phase IIa, se déroulera sur une période de 12 semaines et impliquera plusieurs centres spécialisés. Elle a pour objectif principal d'évaluer un nouveau traitement appelé Alogabat, destiné aux enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans atteints du SA et plus spécifiquement ceux ayant un génotype de délétion.

L'un des aspects importants de cette étude est d'analyser comment le médicament agit sur le corps des participants, ce que l'on appelle la pharmacocinétique. Les chercheurs cherchent également à s'assurer de la sécurité et de la tolérance du traitement, en identifiant d'éventuels effets secondaires. Par ailleurs, ils veulent comprendre comment ce traitement peut influencer l'activité cérébrale des participants. Pour cela, ils utiliseront l'électroencéphalographie (EEG), (pour rappel, examen non invasif qui permet d'observer les ondes cérébrales, en particulier les ondes bêta, qui sont des indicateurs importants de l'activité neuronale).

L'étude se déroulera en deux parties. La première partie servira à tester et à confirmer les doses initiales du médicament. Pendant cette phase, les chercheurs collecteront des données pour comprendre comment le médicament est absorbé et éliminé par le corps des participants. Ils surveilleront également les effets sur l'activité cérébrale et s'assureront que le traitement est bien toléré. Une fois la première phase terminée, les résultats permettront d'ajuster les doses administrées lors de la deuxième partie de l'étude. Cette deuxième phase se concentrera sur l'impact du traitement sur les ondes cérébrales bêta, qui seront mesurées à plusieurs moments clés : au bout de deux semaines, au bout de quatre semaines et à la fin des douze semaines de traitement quotidien.

L'étude prévoit d'inclure jusqu'à 56 enfants et adolescents. Tous les participants recevront le traitement actif, car il s'agit d'une étude dite "en ouvert", ce qui signifie qu'il n'y aura pas de groupe placebo. Cela permet aux chercheurs de se concentrer sur les effets réels du médicament chez chaque patient.

Étude sur l'histoire naturelle des patients atteints du syndrome d'Angelman (NatHisAngelman)

Statut : en recrutement

Organisateur : Centre Hospitalier Universitaire de Liege (Belgique)

Identifiant de l'essai clinique : [NCT06229769](#)

Date de fin estimée de la phase : janvier 2028

Cette étude vise à évaluer de manière approfondie et longitudinale la progression naturelle du SA chez les enfants et les adultes. L'objectif principal est de collecter des données de référence sur l'évolution clinique de la maladie afin de développer des outils de diagnostic et des critères d'évaluation efficaces, en préparation des futurs essais cliniques.

Cet essai inclut dix patients belges suivis sur deux ans, avec des visites semestrielles permettant de collecter des données détaillées sur leur santé et leur développement.

Les participants bénéficient d'évaluations médicales complètes (examen général, neurologique, mesures vitales) ainsi que d'analyses approfondies de leurs capacités cognitives, linguistiques et motrices, à l'aide d'outils standardisés. La qualité de vie et le développement global sont également étudiés grâce à des questionnaires spécifiques.

D'autres essais cliniques s'intéressent à l'évolution naturelle du SA, notamment chez des patients ne recevant pas de traitement modifiant l'évolution de la maladie. Les informations relatives à ces essais sont disponibles sur le site [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) de la NLM ([NCT05100810](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05100810), [NCT06115109](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT06115109)).

[Recensement des essais cliniques en cours relatifs aux symptômes](#)

Ghréline chez des patients atteints d'une maladie rare associée à une déficience intellectuelle, une hyperphagie et/ou un surpoids et/ou une obésité (HOGRID)

Statut : en recrutement

Organisateur : Hôpital de l'Université de Toulouse (France)

Identifiant de l'essai clinique : NCT04768803

Date de fin estimée de la phase : août 2023 (mais toujours en cours à ce jour)

Les personnes atteintes de maladies rares associées à une déficience intellectuelle (DI) sont plus souvent touchées par l'hyperphagie (besoin excessif de manger), le surpoids ou l'obésité que la population générale. Par exemple, le syndrome de Prader-Willi (SPW) est bien connu pour provoquer une obésité sévère dès l'enfance, souvent liée à des niveaux très élevés de ghréline (une hormone stimulant l'appétit). D'autres maladies rares comme le syndrome d'Angelman (40 % de surpoids/obésité), le syndrome de l'X fragile (30 % d'obésité) ou le syndrome de Smith-Magenis (50 à 60 % d'obésité) présentent également des troubles alimentaires.

Cette étude vise à déterminer si les niveaux de ghréline, anormalement élevés chez les personnes atteintes de SPW, le sont aussi chez celles présentant une hyperphagie ou un surpoids dans d'autres maladies rares.

L'étude se déroule lors d'une visite unique, intégrée au suivi médical habituel. Un échantillon sanguin sera prélevé pour mesurer la ghréline et des données seront recueillies via des questionnaires.

Ce travail pourrait améliorer la compréhension des liens entre la ghréline, les troubles alimentaires et l'obésité dans les maladies rares, offrant ainsi des pistes pour de meilleurs traitements.

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

Statut : en recrutement

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

Identifiant de l'essai clinique : NCT05945576

Date de fin estimée de la phase : octobre 2032

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

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

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

Connectome structurel et fonctionnel dans les épilepsies pharmacorésistantes et les syndromes neurodéveloppementaux avec épilepsie

Statut : en recrutement

Organisateur : IRCCS Eugenio Medea (Treviso, Italie)

Identifiant de l'essai clinique : [NCT06353620](#)

Date de fin estimée de la phase : février 2027

Des recherches récentes ont révélé que certains signaux cérébraux, détectés par EEG, fournissent des informations précieuses sur le fonctionnement du cerveau. Ces signaux, appelés "avalanches neuronales", permettent d'identifier les zones cérébrales anormales, comme dans l'épilepsie, et de mieux comprendre la communication entre les différentes parties du cerveau, notamment après un traitement.

L'EEG, et plus particulièrement sa version avancée appelée HD-EEG, est un outil clé pour diagnostiquer et suivre l'évolution de l'épilepsie. Il aide à localiser les zones responsables des crises et à étudier la réorganisation du cerveau après un traitement, qu'il soit médicamenteux ou chirurgical. Cet essai s'intéresse à des syndromes rares, comme le SA et le syndrome Dup15q.

L'objectif est de mieux comprendre l'évolution des réseaux cérébraux après un traitement pour adapter les soins des patients atteints d'épilepsie sévère. Pour les syndromes rares, il s'agit de suivre leur progression et d'évaluer les traitements de manière précise. En combinant des outils avancés, cette étude espère améliorer la prise en charge des patients et leur offrir des soins personnalisés et efficaces.

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

Statut : en recrutement

Organisateur : Rush University Medical Center (Illinois, USA)

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

Date de fin estimée de la phase : décembre 2026

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

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

Échelles cliniques et évaluation des symptômes

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

Impression clinique globale adaptée pour le syndrome d'Angelman : analyses de validation utilisant les données de l'étude NEPTUNE (Pamela Ventola et al., Septembre 2023 - European Journal of Pediatric Neurology)

DOI : [10.1016/j.ejpn.2023.08.003](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.08.003)

Cet article porte sur le développement et la validation d'une échelle clinique spécifique au SA, appelée CGI-I-AS (Clinical Global Impression-Improvement pour le SA). Actuellement, aucun traitement spécifique n'est approuvé pour le SA et il manque des outils fiables pour mesurer les améliorations des symptômes lors des essais cliniques.

Dans l'étude NEPTUNE décrite ci-dessus, qui testait le médicament gaboxadol sur des enfants atteints du SA, cette nouvelle échelle CGI-I-AS a été utilisée pour évaluer l'évolution des symptômes. L'échelle a été adaptée pour tenir compte des caractéristiques spécifiques du SA, comme les troubles du comportement, les capacités motrices, les compétences en communication et les troubles du sommeil. Les résultats de validation montrent que l'échelle est particulièrement utile pour évaluer les améliorations liées aux comportements et au sommeil, mais moins pour les compétences motrices et la communication, qui nécessitent peut-être des ajustements supplémentaires.

Les auteurs soulignent que l'échelle CGI-I-AS est un outil prometteur pour les futurs essais cliniques visant à tester de nouveaux traitements pour le SA. Elle pourrait également être utilisée en pratique clinique pour mieux suivre les progrès des patients. Cependant, des améliorations sont encore nécessaires, notamment pour capturer des changements subtils dans des domaines comme la communication et pour réduire l'effet placebo.

Développement de mesures spécifiques au syndrome d'Angelman pour évaluer les symptômes et les impacts dans les essais cliniques (Siobhan Connor-Ahmad et al., Juin 2023 - Orphanet Journal of Rare diseases)

DOI : [10.1186/s13023-023-02729-y](https://doi.org/10.1186/s13023-023-02729-y)

De nouveau, cet article présente le développement d'outils destinés à évaluer les symptômes et les impacts du SA dans les essais cliniques, à travers les points de vue des cliniciens et des aidants.

Pour répondre au besoin d'une meilleure évaluation des thérapies ciblées, deux outils spécifiques ont été créés : SAS-CGI (une échelle pour les cliniciens) et CASS (une échelle pour les aidants). Ces outils mesurent la sévérité des symptômes, leur impact sur la vie quotidienne et les changements observés dans le temps. Ils couvrent des domaines clés du SA, notamment les crises, le sommeil, les comportements, la communication, les capacités motrices, la cognition et l'autonomie. Ils permettent aussi d'évaluer globalement la condition de l'enfant.

Le développement de ces outils s'est appuyé sur des entretiens avec cinq cliniciens experts, des représentants de groupes de patients et quinze aidants d'enfants atteints de SA âgés de 1 à 12 ans. Ces entretiens ont permis d'adapter les questionnaires aux réalités de la maladie, en s'assurant qu'ils soient faciles à comprendre et qu'ils reflètent les défis spécifiques au SA. Par exemple, les aidants ont demandé que les outils tiennent compte de l'impact des symptômes sur la vie quotidienne plutôt que de simplement mesurer leur gravité.

Ces outils, conçus pour être rapides et simples à utiliser, incluent des options de réponse claires et des champs permettant de noter des observations supplémentaires. Ils sont destinés à être utilisés dans les essais cliniques pour évaluer l'efficacité des nouvelles thérapies. En capturant à la fois les perspectives des cliniciens et des aidants, ces outils offrent une vision complète des changements apportés par un traitement, contribuant ainsi à un développement thérapeutique centré sur les besoins des patients.

Enfin, les auteurs soulignent que ces mesures doivent être testées davantage dans des essais cliniques pour valider leur pertinence et leur fiabilité, notamment pour des patients plus âgés ou dans des contextes différents.

Développer des critères d'évaluation pour des essais cliniques interventionnels chez les personnes atteintes du syndrome d'Angelman : étude clinique observationnelle prospective et longitudinale (FREESIAS) (Jorrit Tjeertes et *al.*, Juillet 2023 – Neurodevelopmental Disorders)

DOI : [10.1186/s11689-023-09494-w](https://doi.org/10.1186/s11689-023-09494-w)

Cette étude, appelée FREESIAS, a été menée pour évaluer des outils et des critères de mesure pertinents pour les essais cliniques sur le SA. Elle a suivi 55 participants atteints de SA, répartis en groupes selon leur âge (moins de 5 ans, 5 à 12 ans et plus de 18 ans), ainsi que 20 enfants neurotypiques. L'objectif principal était d'identifier des méthodes fiables et peu invasives pour mesurer l'évolution des symptômes clés du SA, notamment les troubles moteurs, la communication, le sommeil et les crises d'épilepsie.

Les résultats montrent que les évaluations cliniques (effectuées en clinique ou à domicile) et les technologies de santé numériques, comme les capteurs de sommeil et l'EEG sont faisables pour cette population. Par exemple, des enregistrements EEG réalisés à domicile ont révélé des anomalies spécifiques, comme une activité accrue dans certaines fréquences cérébrales, caractéristiques du SA. Les outils numériques, bien que prometteurs, nécessitent encore des ajustements pour assurer une meilleure adhésion des participants et des familles.

L'étude souligne aussi l'importance des données collectées à domicile pour réduire les déplacements des patients et alléger la charge des familles. Elle recommande d'intégrer ces approches combinées dans les futurs essais cliniques afin de mieux évaluer l'efficacité des traitements potentiels, tout en respectant le bien-être des participants.

En conclusion, la combinaison d'évaluations cliniques traditionnelles et de nouvelles technologies numériques pourrait améliorer les recherches sur le SA, en facilitant la collecte de données et en minimisant les contraintes pour les patients et leurs aidants.

6) DESCRIPTION ET GESTION DES SYMPTÔMES

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

Autisme et hyperactivité

Hétérogénéité des caractéristiques de l'autisme dans les syndromes génétiques : considérations clés pour l'évaluation et le soutien (Lauren Jenner et *al.*, Mai 2023 - Current Developmental Disorders Report)

DOI : [10.1007/s40474-023-00276-6](https://doi.org/10.1007/s40474-023-00276-6)

Cet article explore la façon dont les caractéristiques de l'autisme varient chez les personnes atteintes de syndromes génétiques associés à un syndrome neurodéveloppemental, incluant le SA.

Chez les individus atteints du SA, les traits liés à l'autisme incluent des comportements répétitifs, une communication limitée ou absente et des interactions sociales atypiques. Les personnes atteintes du SA montrent souvent un comportement marqué par une hypersociabilité et un contact visuel intense. Ces caractéristiques contrastent avec les tendances à éviter les interactions sociales, typiques de l'autisme classique. L'hyperactivité, les crises d'épilepsie fréquentes et les troubles du sommeil, communs dans le SA, influencent également les comportements autistiques observés.

Les auteurs insistent sur la nécessité de personnaliser les interventions pour les individus atteints du SA. Cela inclut des approches qui reconnaissent l'hyper-sociabilité tout en ciblant les défis comme la régulation émotionnelle et la gestion des comportements répétitifs. Ils appellent également à un meilleur accès aux ressources et soutiens basés sur les besoins spécifiques des patients, plutôt que sur un diagnostic strict d'autisme. Cette personnalisation est essentielle pour améliorer la qualité de vie des individus atteints du SA et de leurs familles.

Mesurer l'hyperactivité chez les enfants atteints de syndromes génétiques rares : exploration d'une approche objective (Rory O'Sullivan et *al.*, Avril 2024 - Journal of Neurodevelopmental Disorders)

DOI : [10.1186/s11689-024-09535-y](https://doi.org/10.1186/s11689-024-09535-y)

Cet article explore une méthode pour mesurer objectivement l'hyperactivité chez les enfants atteints de syndromes génétiques rares, notamment le SA, le syndrome de Smith-Magenis et la sclérose tubéreuse. L'hyperactivité, qui se traduit par une activité physique excessive et constante, est souvent évaluée à l'aide de questionnaires remplis par les soignants. Cependant, ces questionnaires peuvent manquer de précision en raison de biais dans les réponses.

Les chercheurs ont ici utilisé des dispositifs appelés actigraphes¹⁷, portés au poignet, pour mesurer l'activité physique des enfants de manière continue sur plusieurs jours. Ces données ont été comparées aux réponses des questionnaires remplis par les soignants. Les résultats montrent que l'actigraphie offre une meilleure sensibilité pour identifier les différences d'activité tout au long de la journée, en particulier chez les enfants atteints du syndrome d'Angelman, où l'hyperactivité est souvent constante du matin au soir.

Pour les enfants atteints du SA, l'étude révèle que leur activité physique est élevée tout au long de la journée, contrairement à d'autres syndromes où l'hyperactivité se manifeste de manière plus ponctuelle. Ces informations permettent de mieux comprendre les besoins spécifiques liés à ces syndromes, en particulier pour adapter les interventions médicales et éducatives.

Sommeil

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

Revue clinique et translationnelle des troubles du sommeil dans les troubles neurodéveloppementaux (Sarika U Peters et al., Juillet 2024 - Journal of Neurodevelopmental Disorders)

DOI : [10.1186/s11689-024-09559-4](https://doi.org/10.1186/s11689-024-09559-4)

Cet article explore la complexité des troubles du sommeil dans le SA.

Des troubles respiratoires, comme l'apnée, et les crises d'épilepsie nocturnes compliquent davantage la qualité du sommeil. Sur le plan biologique, des anomalies de la connectivité cérébrale (observées en EEG) et des dérégulations des récepteurs GABA, essentiels à l'équilibre neuronal, contribuent à la fragmentation du sommeil. Les modèles murins montrent que le gène UBE3A influence le sommeil et les rythmes circadiens, bien que ces derniers restent relativement intacts.

Des thérapies expérimentales, comme les oligonucléotides antisens, visent à restaurer l'expression du gène UBE3A et à améliorer les cycles veille-sommeil. La mélatonine est également utilisée pour favoriser l'endormissement, bien que l'efficacité varie selon les patients. Ces approches, bien que prometteuses, nécessitent des ajustements individuels.

Les troubles du sommeil impactent aussi fortement les aidants, augmentant leur stress et affectant leur santé globale. En conclusion, les troubles du sommeil dans le SA résultent de mécanismes génétiques et neuronaux complexes. Des interventions combinant thérapies

¹⁷ Actigraphie : méthode validée de mesure objective des paramètres du sommeil et de l'activité motrice moyenne sur une période de quelques jours à quelques semaines à l'aide d'un accéléromètre non invasif (actigraphe).

pharmacologiques, comportementales et technologiques sont essentielles pour améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles.

Les déficits métaboliques contribuent-ils aux troubles du sommeil dans les syndromes de déficience intellectuelle monogénique ? (Mariela Lopez Valencia et *al.*, Août 2024 - Trends in Neurosciences)

DOI : [10.1016/j.tins.2024.06.006](https://doi.org/10.1016/j.tins.2024.06.006)

Cet article examine le lien entre les troubles métaboliques et les perturbations du sommeil dans les syndromes de déficience intellectuelle monogénique (MIDS), notamment le SA.

En parallèle des troubles du sommeil, des déséquilibres métaboliques sont courants dans le SA. Dès la naissance, les patients présentent souvent un poids supérieur à la moyenne, suggérant une influence métabolique prénatale. En grandissant, ils manifestent une hyperphagie, un faible sentiment de satiété et un risque accru de surpoids ou d'obésité, particulièrement chez les femmes adultes (environ un tiers des cas).

Des modèles animaux, comme les souris et les drosophiles, confirment ces observations, montrant des anomalies similaires : augmentation du poids, hyperphagie et perturbations circadiennes. Ces études suggèrent une interaction entre troubles métaboliques et du sommeil.

Les pistes thérapeutiques incluent l'administration de mélatonine qui pourrait améliorer le sommeil et réguler les comportements alimentaires. Des ajustements alimentaires et des suppléments nutritionnels sont également envisagés pour limiter les déséquilibres métaboliques et leurs effets secondaires.

Association entre les troubles du sommeil et les comportements difficiles chez les enfants et les adolescents atteints du syndrome d'Angelman (Darragh S O'Donohoe et *al.*, Septembre 2024 - Sleep Medicine)

DOI : [10.1016/j.sleep.2024.07.033](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.07.033)

Cet article explore les liens entre les troubles du sommeil et les comportements difficiles chez les enfants et adolescents atteints du SA, à partir des données de 109 participants du [Global Angelman Syndrome Registry](#) (GASR).

L'étude montre une association significative entre les troubles du sommeil et certains comportements difficiles, comme taper sur les murs, les mouvements répétitifs des mains et l'agitation dans des situations nouvelles. En revanche, des facteurs comme l'âge, le sexe, les antécédents médicaux ou les crises d'épilepsie n'ont pas montré de corrélation notable avec ces troubles.

Cependant, les limites méthodologiques incluent l'utilisation de questionnaires parentaux, qui restent subjectifs, et un échantillon déséquilibré. Les auteurs recommandent des études futures utilisant des outils objectifs comme la polysomnographie ou l'actigraphie pour mieux comprendre ces troubles.

Association entre les comportements problématiques et les troubles du sommeil chez les adultes inscrits au registre mondial du syndrome d'Angelman (Heather Coleman et al., Mai 2024 - Journal of Autism and Developmental Disorders)

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

Cette étude s'est penchée sur les facteurs associés aux comportements problématiques chez les adultes atteints du SA, en utilisant les données de 37 participants âgés de 18 à 46 ans inscrits au registre mondial du syndrome d'Angelman. Ces comportements problématiques incluent des agressions physiques comme les morsures ou les tirages de cheveux, des comportements auto-agressifs tels que des coups sur la tête, ainsi que des comportements répétitifs.

L'étude a révélé que 56 % des participants présentaient des comportements problématiques. Ces comportements ne sont pas seulement perturbateurs dans la vie quotidienne, mais ils peuvent également limiter les interactions sociales des patients, réduisant leur participation aux activités communautaires et aggravant leur isolement. Les chercheurs ont cherché à identifier les facteurs prédictifs de ces comportements afin de mieux orienter les interventions cliniques et familiales.

Les résultats ont montré que deux facteurs étaient particulièrement associés aux comportements problématiques : les troubles de l'éveil et l'absence de thérapie physique. Ces deux aspects, bien qu'apparents, n'ont jusqu'ici pas été suffisamment explorés comme éléments déclencheurs ou amplificateurs de comportements difficiles.

Facteurs associés aux troubles du sommeil chez des enfants et adolescents atteints du syndrome d'Angelman (Geraldine Leader et al., Mai 2024 - Sleep Medicine)

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.02.038>

L'étude vise à comprendre les liens entre les troubles du sommeil et d'autres caractéristiques du SA, notamment les comportements difficiles, les problèmes gastro-intestinaux, les difficultés de communication et les antécédents de santé durant la petite enfance. Cette étude a aussi cherché à identifier les facteurs prédictifs des troubles du sommeil.

Les chercheurs ont utilisé des données de 212 participants du registre mondial du SA, âgés en moyenne de 8 ans. Les troubles du sommeil ont été évalués à l'aide de l'échelle des troubles du sommeil pour enfants (SDSC). Les participants ont été divisés en 2 groupes : avec et sans troubles du sommeil. Diverses analyses statistiques ont permis d'étudier les associations entre les troubles du sommeil et des facteurs comme l'épilepsie, les symptômes gastro-intestinaux et les comportements difficiles.

Les troubles du sommeil ont été constatés chez environ 85 % des participants. Les types les plus fréquents incluent des difficultés d'endormissement, des transitions sommeil-éveil perturbées et une somnolence excessive durant la journée. Fait marquant, l'étude n'a trouvé aucune association significative entre les troubles du sommeil et les symptômes gastro-intestinaux ou l'épilepsie, contrairement à ce que suggèrent des études antérieures.

En revanche, des associations significatives ont été identifiées entre les troubles du sommeil et les comportements difficiles, en particulier l'anxiété et les comportements répétitifs. Ces deux facteurs ont également été identifiés comme prédicteurs des troubles du sommeil. De plus, des difficultés de langage et de communication, comme l'incapacité d'utiliser des mots parlés ou des dispositifs de communication assistée, étaient également liées aux troubles du sommeil.

La mélatonine dans les troubles neurodéveloppementaux : une revue critique de la littérature (Cyrille Feybesse et *al.*, Novembre 2023 - Antioxydants)

DOI : [10.3390/antiox12112017](https://doi.org/10.3390/antiox12112017)

L'article examine le rôle de la mélatonine dans les troubles neurodéveloppementaux à travers une revue critique. Cette neurohormone, produite principalement la nuit par la glande pinéale, régule les rythmes circadiens, notamment le cycle veille-sommeil, et possède des propriétés antioxydantes.

La mélatonine joue un rôle clé dans le développement cérébral, en favorisant la neuroprotection fœtale, la plasticité neuronale et la synchronisation des rythmes circadiens dès la naissance. Une production perturbée peut entraîner des retards de développement et des troubles neurodéveloppementaux. Dans des conditions le SA, des anomalies circadiennes et une production altérée de mélatonine sont fréquentes.

L'article souligne que la mélatonine améliore le sommeil et atténue certains troubles du comportement, bien que son efficacité varie selon les individus et les pathologies. Il appelle à approfondir la recherche sur ses mécanismes d'action et son potentiel thérapeutique. En conclusion, la mélatonine offre des perspectives prometteuses pour traiter les troubles neurodéveloppementaux, grâce à ses effets synchronisateurs et neuroprotecteurs.

Type, gravité et impact des troubles du sommeil chez les enfants atteints du syndrome d'Angelman et les démarches des parents pour chercher de l'aide (Laurie K McLay et *al.*, Mai 2024 - Behavioral sleep Medicine)

DOI : [10.1080/15402002.2023.2241943](https://doi.org/10.1080/15402002.2023.2241943)

Ici encore, les parents interrogés rapportent que les problèmes de sommeil ont des répercussions significatives sur la vie des enfants, notamment sur leur comportement durant la journée, leur apprentissage, leur régulation émotionnelle et leurs interactions sociales. Ces troubles affectent également la qualité de vie des familles, entraînant une fatigue importante chez les parents, des tensions dans les relations de couple et parfois des difficultés professionnelles et financières.

Malgré l'importance de ces problèmes, les résultats montrent que les parents se sentent souvent mal soutenus. Seulement une minorité a reçu un soutien adapté ou régulier, principalement de la part de professionnels de santé comme les médecins. Cependant, ces derniers proposent généralement des solutions médicales, telles que des traitements à base de mélatonine, plutôt que des interventions comportementales validées scientifiquement, comme des modifications de l'environnement ou des routines de sommeil.

L'étude révèle également que les parents utilisent souvent des traitements non validés scientifiquement, tels que des couvertures lestées ou des remèdes homéopathiques, en raison d'un manque d'accès à des approches basées sur des preuves. Parmi les approches les plus couramment utilisées, les médicaments (en particulier la mélatonine) sont perçus comme les plus efficaces, bien que leur efficacité soit parfois limitée.

Les auteurs concluent en soulignant l'urgence de mieux former les professionnels de santé et de fournir aux familles des solutions fondées sur des preuves scientifiques. Ils appellent également à des recherches supplémentaires pour mieux comprendre et traiter ces troubles du sommeil chez les enfants atteints du SA. Enfin, l'étude insiste sur le besoin de soutenir les parents dans leur quête de traitements efficaces pour améliorer à la fois la qualité de vie des enfants et celle de leur famille.

Quand ils ne dorment tout simplement pas : impacts différenciés du sommeil réduit chez les enfants sur la dépression, l'anxiété et le stress des aidants d'enfants avec ou sans syndromes neurogénétiques (Kimmerly Galvez-Ortega, Avril 2024 - Frontiers Psychiatry)

DOI : [10.3389/fpsy.2024.1352881](https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1352881)

Les troubles du sommeil des patients affectent également la santé mentale des aidants, mais l'ampleur et la nature de ces impacts restent mal comprises. Cette étude a cherché à explorer comment la durée du sommeil des enfants influence la dépression, l'anxiété et le stress des aidants, en suivant ces dyades (enfant et aidant) depuis la petite enfance jusqu'à l'âge scolaire. L'objectif était de mieux comprendre ces interactions, que les enfants aient ou non un syndrome neurogénétique.

L'étude a inclus 193 aidants, dont 138 s'occupaient d'enfants atteints de syndromes neurogénétiques (comme les syndromes d'Angelman, de Prader-Willi, de Williams ou de Fragile X) et 55 d'enfants au développement typique. Les enfants avaient en moyenne entre 3 et 4 ans au début de l'étude. Les aidants ont rempli des questionnaires réguliers pour évaluer la durée du sommeil des enfants et leurs propres niveaux de dépression, d'anxiété et de stress. Ces suivis ont été réalisés tous les six mois jusqu'à l'âge de trois ans de l'enfant, puis chaque année.

Les troubles du sommeil des enfants ont été mesurés avec le *Brief Infant Sleep Questionnaire* et les symptômes des aidants ont été évalués grâce à l'échelle *Depression, Anxiety, Stress Scale*. Les chercheurs ont utilisé des modèles statistiques pour analyser les relations entre le sommeil des enfants, l'âge des enfants et la santé mentale des aidants.

Les analyses ont montré que la durée du sommeil des enfants avait un impact important sur la santé mentale des aidants, mais les effets varient selon les situations :

- **Dépression des aidants** : lorsque les enfants dorment moins que leurs pairs, les aidants sont plus sujets à la dépression, surtout lorsqu'on compare différentes familles entre elles.
- **Stress des aidants** : les périodes où les enfants dorment moins que d'habitude augmentent le stress des aidants au fil du temps.

Les résultats ont révélé des différences importantes entre les familles d'enfants atteints de syndromes neurogénétiques et celles d'enfants au développement typique. Dans le groupe des enfants neurotypiques, les effets du sommeil sont plus fortement liés à l'âge des enfants. Cela suggère que, chez ces familles, la manière dont les troubles du sommeil affectent les aidants évolue davantage avec le temps. En revanche, dans le groupe neurogénétique, l'impact des troubles du sommeil semble plus constant, sans influence de l'âge.

Ces résultats soulignent l'importance de prendre en charge les troubles du sommeil des enfants, en particulier chez ceux atteints de syndromes neurogénétiques, pour réduire les impacts négatifs sur la santé mentale des aidants. Les interventions ciblées, comme des thérapies comportementales pour le sommeil ou des approches pharmacologiques adaptées, pourraient améliorer le bien-être global des familles.

Enfin, cette étude rappelle que le soutien aux aidants ne doit pas être négligé. Des stratégies adaptées, comme l'éducation sur la gestion des troubles du sommeil et l'accès à des services spécialisés, pourraient grandement soulager ces familles et améliorer leur qualité de vie à long terme.

Épilepsie

Hyperexcitabilité neuronale dans le syndrome d'Angelman : facteurs génétiques et approches de traitement pharmacologique (Paul J Fitzgerald et *al.*, Février 2024 - Epilepsy Research)

DOI : [10.1016/j.eplepsyres.2024.107286](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2024.107286)

L'article traite de l'hyperexcitabilité neuronale dans le SA. Cette hyperexcitabilité est associée à des crises d'épilepsie, des perturbations du sommeil et des comportements neuropsychiatriques. L'étude examine les mécanismes génétiques et électrophysiologiques qui sous-tendent ces symptômes, ainsi que les approches thérapeutiques actuelles et futures.

Le SA se manifeste par des déficiences intellectuelles sévères, des troubles moteurs, des anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG) et des crises d'épilepsie qui touchent jusqu'à 85 % des individus au cours de l'enfance. Les altérations de l'EEG incluent une augmentation de la puissance des oscillations delta et des déséquilibres dans les signaux neuronaux excitateurs et inhibiteurs. Ces perturbations contribuent à l'hyperexcitabilité cérébrale et aux manifestations cliniques, notamment les crises.

Les approches pharmacologiques actuelles pour traiter les crises d'épilepsie comprennent des anticonvulsivants comme le [valproate](#) et la [lamotrigine](#). Cependant, leur efficacité varie et certains médicaments doivent être évités car ils peuvent aggraver les symptômes. Des interventions non pharmacologiques, telles que la stimulation du nerf vague et des régimes alimentaires spécifiques, montrent également des bénéfices prometteurs.

L'article explore aussi de nouvelles pistes thérapeutiques telles que l'utilisation d'inhibiteurs de la cholinestérase¹⁸ et de médicaments réduisant la transmission noradrénergique, qui pourraient atténuer l'hyperexcitabilité neuronale. Ces stratégies, encore expérimentales, visent à traiter simultanément les troubles épileptiques, les anomalies du sommeil et les symptômes neuropsychiatriques.

Utilisation du cannabidiol dans le traitement du mal épileptique non convulsif chez les patients atteints du syndrome d'Angelman (Nicola Pietrafusa et Nicola Specchio, Août 2024 - Epilepsia Open)

DOI : [10.1002/epi4.12948](https://doi.org/10.1002/epi4.12948)

Le SA peut entraîner des crises d'épilepsie, y compris des états de mal épileptique non convulsif (NCSE). Le NCSE est un type d'épilepsie où la personne présente une diminution de la réactivité, pouvant durer plusieurs heures ou jours. Ce type d'épilepsie est difficile à traiter et les médicaments disponibles ne sont pas toujours efficaces.

Dans cette étude, les auteurs ont observé un garçon de 8 ans atteint du SA ayant montré des signes de NCSE malgré les traitements habituels comme le [clonazépan](#) et [l'éthosuximide](#). Les médicaments valproate et [lévétiracétam](#) n'ont pas aidé à améliorer son état. L'utilisation du médicament [Epidyolex](#) à base de cannabidiol (CBD) a été essayé dans ce cas. Après avoir commencé le traitement avec Epidyolex à une dose croissante, le garçon est devenu plus réactif et ses crises ont diminué significativement. En un mois, il était sans crise et son EEG, qui montre l'activité cérébrale, s'était beaucoup amélioré. Epidyolex a montré des effets positifs pour traiter le NCSE chez ce patient atteint du sSA. Le traitement a été bien toléré et n'a pas causé d'effets secondaires.

¹⁸ Cholinestérase : enzyme assurant le fonctionnement des synapses acétylcholinergiques, en évitant l'accumulation de l'acétylcholine (neurotransmetteur).

Bien qu'il s'agisse d'un cas unique, cet article suggère que le CBD pourrait être une option prometteuse pour traiter les crises réfractaires dans le syndrome d'Angelman. D'autres recherches sont nécessaires pour confirmer ces résultats et explorer le potentiel du CBD dans le traitement des crises chez les personnes atteintes de ce syndrome.

Effets du valproate sur l'activité ressemblant à des crises épileptiques chez *Drosophila melanogaster* avec une réduction de l'expression d'Ube3a dans différentes populations neuronales comme modèle du syndrome d'Angelman (Madeline C Moor, Septembre 2023 - Epilepsy & Behavior Report)

DOI : [10.1016/j.ebr.2023.100622](https://doi.org/10.1016/j.ebr.2023.100622)

Cet article présente une étude utilisant la mouche *Drosophila melanogaster* comme modèle pour explorer les crises épileptiques liées au SA.

Cette étude a examiné comment la réduction d'expression du gène *UBE3A* dans différents types de neurones de la mouche influence l'apparition de crises ressemblant à celles du SA. Elle a aussi évalué l'effet du valproate, un médicament antiépileptique, pour réduire ces crises. Les chercheurs ont utilisé une méthode innovante où le valproate était administré via la nourriture des mouches, plutôt que par injection. Les crises ont été déclenchées mécaniquement en plaçant les mouches dans une chambre de vortex et en enregistrant leur comportement. Les paramètres mesurés incluent la fréquence des crises, leur durée et le temps nécessaire pour que les mouches retrouvent une activité normale.

Les résultats obtenus ont démontré que la réduction d'expression d'UBE3A dans les neurones GABAergiques a provoqué plus de crises que dans les neurones glutamatergiques, montrant que les neurones inhibiteurs sont particulièrement affectés. Chez toutes les populations de mouches testées, le valproate a réduit le pourcentage d'individus ayant des crises, ainsi que la fréquence et la durée des crises. Cela confirme son efficacité comme traitement antiépileptique, même dans ce modèle animal. L'étude confirme que le valproate peut réduire efficacement l'activité ressemblant à des crises épileptiques dans un modèle de SA. Elle met aussi en avant l'importance des neurones GABAergiques dans la régulation des crises.

L'utilisation de *Drosophila melanogaster* comme modèle permet d'étudier rapidement et efficacement les mécanismes du SA et de tester de nouveaux médicaments avant de passer à des études sur des animaux plus complexes comme les souris. Ce modèle ouvre la voie à une recherche accélérée sur de nouveaux traitements pour le SA, tout en minimisant les coûts et les délais associés aux essais précliniques.

Épilepsie, EEG et réarrangements chromosomiques (Justyna Paprocka et al., Août 2024 - Epilpsia Open)

DOI : [10.1002/epi4.12951](https://doi.org/10.1002/epi4.12951)

Cet article explore le lien entre les anomalies chromosomiques et l'épilepsie. Les anomalies chromosomiques, qu'elles soient majeures (macro) ou mineures (micro), peuvent provoquer une variété de symptômes neurologiques, dont l'épilepsie. L'étude examine les types de crises épileptiques associées à ces anomalies et les schémas observés sur les EEG.

Certains syndromes génétiques, comme le SA, les délétions sur le chromosome 15q, le syndrome de Down et d'autres anomalies spécifiques, présentent des schémas EEG distinctifs. Ces schémas peuvent inclure des ondes lentes, des pics électriques inhabituels ou des combinaisons de ces éléments. Il n'existe cependant pas encore de modèle unique et spécifique pour chaque type de réarrangement chromosomique. Les crises liées aux anomalies chromosomiques varient considérablement en termes de fréquence, de gravité et

de type. Dans le SA, les crises peuvent inclure des spasmes infantiles ou des crises généralisées, souvent associées à des schémas EEG bien définis.

Cet article évoque le besoin de recherches supplémentaires pour identifier des marqueurs spécifiques à chaque anomalie. Cela pourrait améliorer le diagnostic et conduire à des traitements plus ciblés. Par exemple, certains médicaments sont plus efficaces contre des types de crises spécifiques, comme le valproate pour les crises généralisées. Enfin, l'étude souligne l'importance de mieux comprendre ces syndromes pour adapter les traitements et améliorer la qualité de vie des patients.

Efficacité à long terme et facteurs de risque de récurrence des crises d'épilepsie chez les enfants traités par un régime cétogène (Yunjian Zhang, Décembre 2023 - Epileptic Disorders)

DOI : [10.1002/epd2.20160](https://doi.org/10.1002/epd2.20160)

Cette étude s'intéresse à l'efficacité du régime cétogène¹⁹ pour traiter l'épilepsie pharmacorésistante chez les enfants et examine les facteurs de risque liés à une récurrence des crises après une période de rémission. Elle porte sur 288 enfants suivis dans un centre médical en Chine entre 2011 et 2020. Parmi eux, 51 ont connu une période d'au moins trois mois sans crises grâce au régime cétogène.

Les résultats montrent que le régime cétogène est globalement efficace, avec des taux de rémission de 9,7 % à trois mois, atteignant 16,7 % à six mois. Cependant, les taux diminuent au fil du temps, avec seulement 9 % des enfants encore en rémission après deux ans. Les enfants atteints du SA ont montré les meilleurs résultats, sans cas de récurrence signalé, contrairement à ceux atteints du syndrome de Dravet qui présentent le taux de récurrence le plus élevé.

L'étude identifie deux principaux facteurs de risque de récurrence : une durée de traitement par le régime cétogène inférieure à 12 mois et des anomalies détectées à l'EEG durant le suivi. Parmi les enfants ayant rechuté, 12,5 % ont retrouvé un contrôle des crises après ajustements thérapeutiques, mais pour un tiers d'entre eux, les crises sont restées mal contrôlées.

En conclusion, bien que le régime cétogène soit une option efficace pour certains enfants, une surveillance à long terme, particulièrement pour ceux avec des anomalies EEG persistantes, et un traitement prolongé au-delà de 12 mois sont essentiels pour maximiser les chances de succès et limiter les récurrences. Ces résultats soulignent l'importance d'une prise en charge individualisée et d'un suivi rigoureux pour optimiser les bénéfices du RC.

Motricité

Mesures quantitatives du développement moteur dans le syndrome d'Angelman (Jessica Duis et al., Avril 2023 - American Journal of Medical Genetics)

DOI : [10.1002/ajmg.a.63192](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63192)

Cette étude se concentre sur l'analyse des schémas de marche des personnes atteintes du SA pour mieux comprendre les altérations motrices et leur progression au fil du temps. Des techniques modernes, comme des capteurs de pression, des analyses tridimensionnelles des mouvements et des appareils portables, ont été utilisées pour mesurer précisément la démarche.

¹⁹ Régime cétogène : régime alimentaire riche en protéines, à très basse teneur en glucides compensé par un apport de lipides.

Les résultats montrent que les enfants atteints du SA ont une marche caractérisée par des pas plus courts, des jambes plus écartées et une variabilité importante dans leurs mouvements. Ces changements sont particulièrement marqués dès l'âge de 6 ans et évoluent avec l'âge, rendant la marche plus fatigante et moins efficace. De plus, certains enfants adoptent une posture dite de « genou fléchi » qui peut entraîner une plus grande sollicitation des muscles des jambes, limitant leur endurance.

Contrairement à ce qui est souvent observé dans d'autres troubles neurodéveloppementaux, les chercheurs n'ont pas trouvé de signes significatifs de spasticité (raideur musculaire) dans ce groupe, ce qui remet en question certains traitements couramment utilisés. Ces observations soulignent l'importance de mieux comprendre les caractéristiques de la marche chez ces patients pour adapter les interventions thérapeutiques et développer de nouvelles stratégies, notamment dans le cadre d'essais cliniques pour des thérapies génétiques émergentes.

Croissance et alimentation

Mesures dans le Syndrome d'Angelman (Doesjka A Hagenaar et al., Mars 2024 - Journal of Neurodevelopmental Disorders)

DOI : [10.1186/s11689-024-09516-1](https://doi.org/10.1186/s11689-024-09516-1)

Cette étude a testé cinq méthodes innovantes pour mesurer les fonctions neurocognitives et la croissance physique chez des enfants atteints du SA, afin de mieux comprendre leurs besoins et d'évaluer de potentiels traitements.

Méthodes utilisées :

- **Eye-tracking (suivi du regard)** : une technologie non invasive qui suit les mouvements des yeux pour évaluer l'attention visuelle.
- **Spectroscopie fonctionnelle proche infrarouge (fNIRS)** : une technique mesurant l'activité cérébrale à travers un casque sans fil.
- **Calorimétrie indirecte** : évaluation du métabolisme de repos via une analyse de la respiration.
- **Analyse bio-impédance (BIA)** : une méthode pour estimer la composition corporelle (graisse/muscle).
- **BOD POD** : une mesure de la composition corporelle utilisant un système de déplacement d'air.

Les technologies eye-tracking et BOD POD ont été jugées les plus adaptées. L'eye-tracking a permis de détecter les lenteurs des réactions visuelles des enfants et le BOD POD a montré une forte proportion de graisse corporelle chez une majorité des participants. Les techniques impliquant un contact physique, comme le fNIRS et la BIA, ont été moins bien tolérées, en raison de l'hypersensibilité tactile fréquente chez ces enfants.

Les parents ont estimé que toutes ces mesures étaient importantes, mais ils ont préféré des méthodes non invasives et moins stressantes pour leurs enfants.

Les résultats mettent en avant l'importance d'utiliser des outils adaptés, simples et peu invasifs pour évaluer les enfants atteints de SA. Ces mesures, notamment l'eye-tracking et le BOD POD, pourraient être utiles à la fois pour un suivi médical personnalisé et pour tester de nouveaux traitements.

Hyperphagie, croissance et puberté chez les enfants atteints du syndrome d'Angelman.
(Karen G C B Bindels-de Heus et al., Septembre 2023 – Journal of Clinical Medicine)

DOI : [10.3390/jcm12185981](https://doi.org/10.3390/jcm12185981)

Cette étude examine la croissance, la puberté et l'hyperphagie (forte appétence alimentaire) chez 145 enfants atteints du SA suivis sur une période de plus de 10 ans.

Les résultats montrent que ces enfants ont un poids plus élevé que la moyenne. Environ 43% des enfants avaient un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à la normale et cette proportion augmentait avec l'âge. Une attention particulière à l'alimentation et à l'exercice est recommandée pour prévenir l'obésité.

Les enfants atteints du SA étaient en moyenne plus petits que leurs pairs neurotypiques, avec une diminution progressive de leur taille par rapport aux normes avec l'âge. La puberté se développe normalement dans la majorité des cas, bien que certains garçons puissent présenter un léger retard.

Concernant l'hyperphagie, celle-ci est modérée dans ce groupe et ne semble pas liée au génotype ou au sexe, mais elle est associée à un IMC plus élevé. L'étude souligne l'importance d'un accompagnement précoce des familles pour gérer ces comportements alimentaires, en évitant les excès et en promouvant un mode de vie sain.

L'étude appelle à des recherches supplémentaires pour mieux comprendre les mécanismes biologiques à l'origine de ces observations, notamment les liens avec le gène UBE3A impliqué dans le SA.

La santé osseuse chez les enfants atteints du syndrome d'Angelman au Centre d'Expertise ENCORE. (Karen G C B Bindels-de Heus et al., Janvier 2024 – Journal of European Pediatrics)

DOI : [10.1007/s00431-023-05231-6](https://doi.org/10.1007/s00431-023-05231-6)

Cette étude se concentre sur la santé osseuse de 91 enfants atteints du SA, suivis entre 2010 et 2021 dans un centre spécialisé. Les résultats montrent que ces enfants ont une densité osseuse plus faible que la moyenne, ce qui augmente leur risque de fractures, notamment après de légers traumatismes. Les facteurs aggravants identifiés incluent le génotype de délétion, l'incapacité à marcher de façon autonome et un début tardif de la puberté.

Les enfants avec une délétion génétique avaient une santé osseuse significativement plus mauvaise que ceux avec d'autres variantes génétiques. L'analyse montre aussi que la densité osseuse diminue avec l'âge, ce qui pourrait entraîner une fragilité accrue à l'âge adulte. Parmi les enfants suivis, 22% ont présenté au moins une fracture, souvent après des chutes mineures ou sans traumatisme évident.

L'étude suggère que la pratique d'activités physiques adaptées, le maintien de la mobilité (même avec des aides à la marche) et une surveillance de la puberté sont essentiels pour préserver la santé osseuse. Une supplémentation en vitamine D et une bonne exposition au soleil sont également recommandées. Les chercheurs appellent à des études supplémentaires pour mieux comprendre les mécanismes biologiques impliqués et proposent une surveillance régulière de la santé osseuse dans le cadre des soins aux personnes atteintes du SA.

Petite taille et caractéristiques de croissance distinctes dans le syndrome d'Angelman (Noah Gruber et *al.*, Octobre 2023 - Hormone Research in Pediatrics)

DOI : [10.1159/000534612](https://doi.org/10.1159/000534612)

Cette étude examine les schémas de croissance de 88 patients atteints du SA en mettant l'accent sur les différences selon les sous-types génétiques et les périodes de croissance. Les résultats montrent que ces patients ont une taille finale significativement plus faible que la population générale. Cette diminution est encore plus marquée chez ceux présentant un sous-type génétique de délétion.

Les données révèlent une décélération de la croissance pendant l'enfance et l'adolescence, ce qui contribue à une taille adulte réduite. L'indice IGF-1, un facteur clé de croissance produit par le foie, est également plus bas chez ces patients, en particulier dans le sous-groupe avec délétion génétique. Cela pourrait expliquer en partie la petite taille observée. En revanche, les IMC ne diffèrent pas significativement de ceux de la population générale.

L'étude suggère d'ajouter la petite taille aux critères cliniques officiels du SA et propose le développement de courbes de croissance spécifiques à cette population. Ces résultats mettent également en lumière le rôle potentiel d'une thérapie à base d'hormone de croissance pour améliorer la croissance chez ces patients.

Enfin, les chercheurs recommandent un suivi médical régulier basé sur des mesures de croissance pour mieux évaluer l'efficacité des interventions futures et optimiser les soins pour les personnes atteintes du syndrome d'Angelman.

Syndromes d'Angelman et de Prader-Willi : troubles d'empreinte génétique « sœurs » avec des taux élevés de complications après une chirurgie des déformations rachidiennes (Andrew G Winsauer et *al.*, Juillet 2023 – Orthopedics)

DOI : [10.3928/01477447-20230207-07](https://doi.org/10.3928/01477447-20230207-07)

Cette étude examine les résultats de la chirurgie pour traiter les déformations de la colonne vertébrale chez des patients atteints des syndromes d'Angelman et de Prader-Willi, deux troubles d'empreinte génétique liés. Parmi les 20 patients inclus (5 avec SA et 15 avec SPW), 85% ont présenté des complications post-chirurgicales, dont 45% graves (infections profondes nécessitant des réinterventions, défaillance des implants, etc.).

Les patients atteints de SA présentent des caractéristiques spécifiques, comme des troubles neurologiques graves (crises d'épilepsie) et des retards de développement. Ces facteurs augmentent le risque de complications. Chez les patients SPW, l'ostéopénie (fragilité osseuse) et un IMC élevé ont également contribué à des complications, telles que des fuites de liquide céphalorachidien et des échecs d'implants. Le comportement automutilant, fréquent dans les deux syndromes, a aggravé les problèmes de cicatrisation.

Malgré ces défis, la chirurgie a permis une réduction significative des courbures rachidiennes (49 % en moyenne). Les auteurs recommandent des mesures préopératoires renforcées (consultations spécialisées, antibiotiques ciblés) et un suivi rapproché après l'opération pour améliorer les résultats et minimiser les complications.

L'étude conclut que les chirurgies pour ces syndromes doivent être planifiées avec une vigilance accrue en raison des risques élevés et elle souligne la nécessité de recherches complémentaires pour optimiser les soins et réduire ces risques.

Troubles oculaires

Relation entre le strabisme associé au syndrome d'Angelman et les anomalies orbitales (Ayaka Yagasaki et al., Novembre 2023 – Japanese Journal of Ophthalmology)

DOI : [10.1007/s10384-023-01030-6](https://doi.org/10.1007/s10384-023-01030-6)

Cet article explore le lien entre le strabisme, une complication oculaire courante du SA, et les anomalies structurelles des orbites oculaires. Neuf enfants atteints de SA, confirmés génétiquement, ont été examinés à l'aide de tests de motilité oculaire et d'imagerie par tomodensitométrie (CT) ou IRM. Tous les participants présentaient une exotropie (déviation des yeux vers l'extérieur).

Les résultats montrent que l'angle biorbitaire, défini comme l'angle entre les parois latérales des orbites, était significativement plus grand chez les enfants atteints de SA ($107,7^\circ$ en moyenne) par rapport à des enfants normaux ($94,3^\circ$). Cela suggère une relation entre l'élargissement de cet angle et le développement de l'exotropie. En outre, des troubles de la réfraction, tels que l'astigmatisme et l'amblyopie (trouble de la vision), ont été détectés chez certains patients.

Les chercheurs proposent que les anomalies cranio-faciales liées au SA, telles que la microcéphalie, contribuent à l'élargissement de l'angle biorbitaire et au strabisme. Ils recommandent un dépistage précoce et une prise en charge adaptée des complications oculaires, notamment pour améliorer la vision et prévenir des impacts plus graves sur le développement visuel.

Chirurgie du strabisme chez les patients présentant un retard de développement, incluant le SA : revue de la littérature et expérience clinique (Aldo Vagge et Paolo Nucci, Décembre 2024 - Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus)

DOI : [10.3928/01913913-20241001-01](https://doi.org/10.3928/01913913-20241001-01)

Cet article explore les résultats de la chirurgie du strabisme chez des patients atteints de divers syndromes associés à un retard de développement, y compris le SA. Les auteurs ont examiné les dossiers de 183 patients opérés sur une période de 19 ans, dont 12 atteints de SA.

La chirurgie a montré des résultats variables, souvent moins prévisibles que chez les patients sans retard de développement. Les patients avec un strabisme convergent (ésotropie) avaient tendance à être surcorrigés avec le temps, tandis que ceux avec un strabisme divergent (exotropie) étaient souvent sous-correctés. Ces observations soulignent la complexité de la prise en charge et l'importance d'un suivi attentif pour ajuster les traitements si nécessaire.

En conclusion, les patients atteints de SA et de retard de développement nécessitent une attention particulière lors des chirurgies du strabisme, car leurs résultats peuvent évoluer différemment des attentes standard.

7) QUALITÉ DE VIE ET ASPECTS PSYCHOSOCIAUX

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

Communication

Exploration des capacités de communication chez les personnes atteintes du syndrome d'Angelman : résultats d'entretiens qualitatifs avec des aidants (Zigler et al., Avril 2023 - AJIDD)

DOI : <https://doi.org/10.1352/1944-7558-128.3.185>

Les difficultés de communication ont un impact majeur sur la qualité de vie des personnes atteintes du SA et de leurs familles. Cependant, peu d'études qualitatives existent pour soutenir la création d'outils permettant d'évaluer cette communication. Pour combler cette lacune, des entretiens individuels ont été réalisés avec des aidants et des cliniciens afin de recueillir des informations sur les comportements de communication chez les personnes atteintes de SA. Les aidants ont décrit de nombreux comportements de communication de leurs enfants, couvrant divers aspects de la communication expressive, réceptive et pragmatique, à travers des modes symboliques et non symboliques. Ces résultats confirment les informations déjà publiées sur la communication dans le SA et serviront à concevoir un nouvel outil d'évaluation basé sur les retours des aidants.

Selon les auteurs, les études futures devraient se concentrer sur la collecte de données quantitatives auprès d'un large échantillon d'aidants diversifiés, afin d'évaluer la fréquence des comportements spécifiques dans l'ensemble de la population atteinte du SA. En résumé, mieux comprendre les modes de communication chez les personnes atteintes du syndrome d'Angelman aidera à créer des outils plus adaptés pour évaluer et soutenir ces individus ainsi que leurs familles.

Évaluation de la capacité de communication rapportée par les observateurs dans le syndrome d'Angelman à travers la théorie de la généralisabilité (Dandan Chen et al., Mai 2024 - Journal of Patients-Reported Outcomes)

DOI : [10.1186/s41687-024-00725-9](https://doi.org/10.1186/s41687-024-00725-9)

Cette étude se concentre sur un outil appelé Observed-Reported Communication Ability (ORCA), conçu pour évaluer les capacités de communication des personnes atteintes du SA basé sur les observations des aidants, visant à mesurer de manière fiable les progrès en communication au cours des essais cliniques.

L'étude a analysé les réponses de 249 aidants, dont 170 ont rempli le questionnaire une deuxième fois quelques jours après la première évaluation, afin de tester la cohérence des résultats dans le temps. En utilisant une approche statistique avancée appelée théorie de la

généralisabilité²⁰, les chercheurs ont examiné les sources d'erreurs dans les mesures, comme la variabilité des concepts de communication ou les différences entre les aidants.

Les résultats montrent que l'outil ORCA est fiable pour distinguer les niveaux de communication parmi les personnes atteintes de SA. En augmentant le nombre de concepts évalués ou le nombre de points d'évaluation (par exemple, avant et après un traitement), la précision des mesures s'améliore. Cependant, cela peut entraîner une fatigue pour les aidants qui remplissent les questionnaires.

Selon les auteurs, l'outil ORCA offre donc une manière solide de suivre les capacités de communication chez les personnes atteintes de SA. Il permet d'évaluer les effets des traitements avec précision, tout en soulignant l'importance de concevoir des outils pratiques et accessibles pour les aidants. Ce travail représente une avancée dans le suivi des progrès cliniques pour les personnes atteintes de ce syndrome.

[Vie quotidienne](#)

Compétences adaptatives chez les enfants atteints du syndrome d'Angelman : une étude basée sur les échelles de comportement adaptatif Vineland-2 (Angela Gwaltney et al., Août 2023 - Journal of autism and developmental disorders)

DOI : [10.1007/s10803-023-06090-8](https://doi.org/10.1007/s10803-023-06090-8)

Cette étude a examiné comment les compétences de la vie quotidienne évoluent chez 257 enfants atteints de SA âgés de 1 à 13 ans, en utilisant les échelles de comportement adaptatif Vineland-2, un outil permettant d'évaluer les domaines clés de la communication, de la socialisation, des compétences de vie quotidienne et de la motricité.

Les résultats montrent que les compétences adaptatives varient en fonction du sous-type génétique de chaque enfant. Par exemple, les enfants avec une délétion génétique (le sous-type le plus fréquent et souvent le plus sévère) présentent des retards plus importants dans tous les domaines, en particulier ceux de la communication expressive et des compétences motrices. À l'inverse, les enfants avec des sous-types génétiques non liés à une délétion, comme les mutations UBE3A ou les défauts d'empreinte, ont des compétences légèrement meilleures.

Le développement de ces compétences progresse lentement mais régulièrement tout au long de l'enfance, avec une croissance plus rapide dans les premières années (avant 6 ans). Cependant, les progrès ralentissent avec l'âge et les scores adaptatifs restent bien en dessous des normes pour les enfants neurotypiques. Les compétences sociales et de communication réceptive (comprendre les autres) se développent mieux que les compétences liées aux tâches quotidiennes (comme s'habiller ou se nourrir seul) ou à la motricité.

Ces résultats soulignent l'importance de proposer un soutien éducatif et thérapeutique personnalisé et continu pour maximiser les capacités de ces enfants. Ils montrent également que les interventions doivent être adaptées au profil génétique spécifique de chaque enfant pour être plus efficaces.

²⁰ Généralisabilité : théorie statistique permettant d'évaluer la fiabilité des mesures comportementales.

Les étapes du développement et les compétences de vie quotidienne chez les individus atteints du syndrome d'Angelman (Anjali Sadhwani et *al.*, Juin 2024 - Journal of Neurodevelopmental Disorders)

DOI : [10.1186/s11689-024-09548-7](https://doi.org/10.1186/s11689-024-09548-7)

Cette étude a analysé les étapes de développement (comme marcher ou s'asseoir) et les compétences de vie quotidienne (comme s'habiller ou se brosser les dents) chez 261 personnes atteintes de SA. Les chercheurs ont comparé les capacités en fonction des sous-types moléculaires (délétion génétique, défaut d'empreinte, disomie parentale uniparentale, ou mutation UBE3A - Cf. *Introduction*).

Les résultats montrent que les personnes sans délétion génétique (UBE3A, disomie parentale, etc.) atteignent plus souvent et plus rapidement ces compétences que celles avec une délétion. Par exemple, la probabilité d'apprendre à marcher avec soutien avant l'âge de 5 ans est élevée pour tous les groupes, mais les compétences comme se laver ou s'habiller de manière autonome restent rares, surtout pour ceux avec une délétion.

Globalement, les enfants atteints de SA progressent lentement et atteignent certaines compétences à des âges variés. Les compétences motrices de base (comme attraper un objet) sont souvent acquises dans l'enfance, tandis que des compétences complexes comme l'autonomie dans les soins corporels restent difficiles.

Ces informations aident les familles et les soignants à fixer des objectifs réalistes et à comprendre l'impact des différentes formes du SA. Elles soulignent également l'importance d'un suivi précoce et intensif en kinésithérapie, orthophonie et ergothérapie pour améliorer les chances d'acquérir des compétences importantes.

Qualité de vie liée à la santé et utilisation des médicaments chez les personnes atteintes du syndrome d'Angelman (Nasreen Khan et *al.*, Avril 2023 - Quality of Life Research)

DOI : [10.1007/s11136-023-03375-4](https://doi.org/10.1007/s11136-023-03375-4)

Cette étude a analysé la qualité de vie liée à la santé chez des adolescents et des adultes atteints du SA, en utilisant les données de l'essai clinique STARS. Cet essai a porté sur 87 participants âgés de 13 à 49 ans. Les proches ont évalué leur qualité de vie en remplissant des questionnaires spécifiques. L'étude a révélé que les activités quotidiennes comme se laver ou s'habiller, les déplacements (mobilité) et les tâches habituelles (travail, loisirs) étaient particulièrement affectées. Par exemple, presque tous les adolescents et la majorité des adultes avaient des difficultés modérées à sévères avec l'hygiène personnelle. De plus, environ 30 % des participants souffraient de problèmes d'anxiété ou de dépression.

Un autre aspect important de cette étude concernait l'utilisation de médicaments. En moyenne, chaque participant prend 5 médicaments, souvent pour traiter les crises d'épilepsie, les troubles du sommeil, les problèmes gastro-intestinaux (comme le reflux) ou l'anxiété. Les médicaments les plus couramment utilisés incluent la mélatonine, la clonazépam et des traitements contre la constipation. Ces données montrent que les personnes atteintes du SA ont des besoins médicaux complexes et permanents.

L'étude évoque la charge importante que représente le SA, tant pour les patients que pour leurs familles. Elle souligne également la nécessité de développer des traitements qui ciblent directement les causes de la maladie. Bien que les outils actuels utilisés pour évaluer la qualité de vie soient utiles, ils pourraient ne pas capturer toutes les facettes spécifiques au SA. Des outils plus adaptés permettraient de mieux comprendre les besoins des patients et d'améliorer leur prise en charge.

Qualité de vie dans le cas du Syndrome d'Angelman : résultats d'une enquête auprès des aidants (Nancy Y Xia et al., Décembre 2023 - Pediatric Neurology)

DOI : [10.1016/j.pediatrneurol.2023.08.033](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.08.033)

L'article explore les facteurs qui influencent la qualité de vie des individus atteints du SA tel que perçu par leurs aidants. À travers une enquête en ligne auprès de 183 participants, les chercheurs ont examiné les défis liés à la mobilité, aux chutes, aux crises d'épilepsie et aux troubles du sommeil, ainsi que les traitements actuels et leurs effets.

Les résultats montrent que :

- Troubles du sommeil : 72 % des participants rapportent des problèmes de sommeil, incluant des difficultés à s'endormir, des réveils fréquents et des éveils précoces.
- Chutes : plus de la moitié des individus (58 %) ont connu des chutes, dont 10 % entraînant des blessures graves, telles que des fractures ou des hématomes.
- Crises d'épilepsie : 80 % des participants ont eu des crises à un moment donné, mais leur fréquence tend à diminuer avec l'âge.
- Mobilité : 57 % des participants marchent sans aide, bien que certains nécessitent un soutien mineur ou des dispositifs d'assistance.

Les troubles du sommeil, les chutes et les difficultés de mobilité sont les principaux éléments ayant un impact négatif sur la qualité de vie des individus atteints de SA. En revanche, la distance par rapport à un hôpital ou les différences génétiques spécifiques n'ont pas été identifiées comme des facteurs significatifs.

L'étude souligne les bénéfices des thérapies traditionnelles, comme la physiothérapie qui est considérée utile par 85 % des aidants. Les médicaments anticonvulsivants restent essentiels pour contrôler les crises, bien que certains participants aient également utilisé du cannabidiol (CBD), avec des effets positifs rapportés sur les crises, l'humeur et le sommeil.

Ces résultats mettent en évidence l'importance d'une approche multidimensionnelle pour améliorer la qualité de vie des patients atteints du SA. Cela inclut la prévention des chutes, le traitement des troubles du sommeil et un accès élargi aux thérapies physiques et comportementales. Les chercheurs recommandent également une standardisation des outils d'évaluation pour mieux comprendre les besoins des patients et optimiser leur prise en charge.

Caractéristiques de l'enfant associées à sa qualité de vie et au stress parental dans le syndrome d'Angelman (Hagenaar et al., Novembre 2023 - JIDR)

DOI : <https://doi.org/10.1111/jir.13106>

Cet article examine la qualité de vie liée à la santé des enfants atteints du syndrome d'Angelman et l'impact de ce syndrome sur leurs parents.

Pour identifier les facteurs influençant le quotidien des enfants atteints du SA et celui de leurs parents, des données ont été recueillies auprès de 73 enfants atteints de SA (âgés de 2 à 18 ans) grâce à des évaluations cliniques standardisées au centre d'expertise ENCORE à l'hôpital pour enfants Erasmus MC Sophia des Pays-Bas.

Les analyses ont montré que les problèmes émotionnels et comportementaux des enfants étaient le principal facteur lié à une baisse de leur qualité de vie. Les problèmes internes comme l'anxiété étaient particulièrement responsables de cet effet.

De plus, les enfants ayant un génotype avec délétion et ceux plus âgés présentent une qualité de vie plus faible. Les troubles du sommeil semblent être associés à un impact plus important du syndrome sur les parents et les problèmes émotionnels/comportementaux augmentent le stress parental. En revanche, le niveau de développement cognitif, les traits autistiques et l'épilepsie ne sont pas des facteurs significatifs influençant la qualité de vie de l'enfant ou le stress parental. En conclusion, les interventions visant à améliorer la qualité de vie des enfants atteints de SA et à réduire le stress parental devraient se concentrer sur les problèmes émotionnels et comportementaux des enfants et les troubles du sommeil, en utilisant une approche centrée sur la famille.

Comportements d'hygiène et utilisation des soins dentaires chez les patients atteints de syndromes génétiques (Paula Piekoszewska-Ziętek et *al.*, Décembre 2024 – Scientific Reports)

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80922-0>

Cette étude examine les comportements d'hygiène bucco-dentaire et l'accès aux soins dentaires chez des enfants et adolescents polonais atteints de plusieurs syndromes génétiques, dont le SA. Les résultats montrent que ces patients rencontrent des obstacles importants à la prise en charge dentaire, principalement en raison de troubles cognitifs, comportementaux et moteurs qui limitent leur coopération lors des soins. Environ 29 % des enfants atteints de syndromes génétiques ne reçoivent pas de soins dentaires réguliers, contre seulement 8 % dans le groupe témoin.

Les patients atteints de SA présentent une fréquence élevée de caries dentaires et d'autres problèmes bucco-dentaires, souvent aggravés par des comportements d'hygiène insuffisants, comme le brossage irrégulier des dents (seulement 28 % brossent leurs dents deux fois par jour).

L'étude souligne également que la majorité des traitements dentaires pour les patients atteints de SA nécessitent une anesthésie générale, en raison de leur incapacité à coopérer pendant les soins. Cela augmente les risques et la complexité des interventions. Les auteurs recommandent une éducation renforcée des parents et des soignants, une prévention accrue des caries et une collaboration étroite entre les dentistes et les anesthésistes pour mieux répondre aux besoins de cette population vulnérable.