

Auteurs : Lilas Gurgand, Nathan Vidal, élèves de l'ENS Paris-Saclay

Relecture : Pr Bury-Moné (UPSUD, Université Paris-Saclay), Dr Sophie-Dorothee Montagutelli

Veille scientifique

Liste d'articles relatifs au syndrome d'Angelman (SA)

(Publiés entre octobre 2017 et novembre 2018)

La lovastatine supprime l'hyperexcitabilité et les convulsions dans le modèle de syndrome d'Angelman (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5903876/> (Octobre 2017))

La Lovastatine a inhibé l'activité épileptique chez des modèles de souris SA in vitro. L'article montre peu de résultats pour les effets de la Lovastatine in vivo même si ceux-ci semblent prometteurs. Les activités neuronales décrites dans cette étude faciliteront l'étude du mécanisme de l'épileptogénèse. Les auteurs pourront utiliser ce modèle pour un test de médicaments antiépileptiques. La lovastatine permet indirectement l'inhibition de la synthèse protéique, importante dans le syndrome.

Mélatonine et syndrome d'Angelman : implications et modèle mathématique de la sécrétion diurne (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5742894/> (décembre 2017))

Le but principal de l'étude est de comparer les rythmes de sécrétion de mélatonine chez les sujets atteints du syndrome d'Angelman et chez les enfants présentant des cas d'épilepsie. Les profils de sécrétion de mélatonine sont perturbés chez la majorité des sujets SA. Cela pourrait être dû à une diminution de la production de mélatonine, à une diminution de l'expression de ses récepteurs ou à d'autres facteurs comme certains traitements (potentiellement le valproate). *Cette déficience de sécrétion de mélatonine est à l'origine du dérèglement du cycle veille-sommeil des patients SA.*

L'administration de la taurine permet de diminuer les troubles moteurs et cognitifs dans un modèle de souris avec le syndrome d'Angelman.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29621152> (avril 2018))

Article de Silvia Russo

La taurine agit comme un agoniste des récepteurs GABA-A. Le traitement de modèles de souris SA avec de la taurine dissoute dans l'eau a considérablement amélioré les capacités motrices et d'apprentissage et a restauré les niveaux du rapport post-synaptique de PSD-95 et pERK1/2-ERK1 /2. Aucun effet secondaire de la taurine n'a été observé. *Cette étude indique que*

l'administration de taurine est une thérapie potentielle pour améliorer les déficits moteurs et les difficultés d'apprentissage dans le SA.

Cohérence anormale et composition du sommeil chez les enfants atteints du syndrome d'Angelman : une étude rétrospective d'Électroencéphalographie.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29719672> (avril 2018))

Article de BD Philpot

Ces résultats décrivent comment les schémas de connectivité fonctionnelle peuvent être perturbés pendant la veille chez les patients SA. Ils identifient trois nouveaux phénotypes d'électroencéphalographie d'enfants atteints de SA. Ces résultats ont une valeur potentielle de biomarqueurs en montrant les substrats neuronaux sous-jacents.

Extinction opérante et excitabilité préfrontale chez la souris modèle du syndrome d'Angelman. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852653/> (mars 2018))

Article de BD Philpot

Dans cette étude, les auteurs montrent que l'extinction d'un comportement lié aux circuits préfrontaux semble exagérée chez les souris modèles SA. Ceci est cohérent avec le fait que les neurones pyramidaux infralimbiques sont hyper-excitables chez ces souris. Ils proposent que l'extinction d'un comportement fournisse une méthode fiable pour modéliser un comportement cognitif de type SA. *Dans l'ensemble, l'exagération de l'extinction est le début de la caractérisation du dysfonctionnement du cortex préfrontal dans le syndrome.*

Un essai contrôlé randomisé de la lévodopa chez des patients atteints du syndrome d'Angelman. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28944563> (mai 2018))

Article de Tan WH et Bird LM

Les données montrent que la lévodopa est bien tolérée par les enfants atteints de SA. Cependant, dans les doses utilisées dans cette étude, *elle n'a pas réussi à améliorer leur développement neurologique ou leurs résultats comportementaux.*

Diazépam pour le traitement ambulatoire de l'épilepsie non convulsive chez les patients pédiatriques atteints du syndrome d'Angelman.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29597185> (mai 2018))

Le status épileptique non convulsif est un changement persistant du niveau de la conscience, du comportement, de la fonction autonome et du sensorium par rapport aux valeurs initiales, associé à des modifications continues de l'EEG épileptiforme, mais sans signes moteurs majeurs. *Le diazépam oral seul a été efficace dans 80% des épisodes d'épilepsie non convulsive.* Le diazépam oral a été bien toléré sans effets secondaires majeurs. Un traitement de courte durée par le diazépam oral est bien toléré et efficace chez les patients atteints de SA qui présentent un status épileptique non convulsif. Il peut être envisagé avant de passer aux soins hospitaliers en cas de SA et éventuellement d'autres syndromes épileptiques.

Le myoclonus non-épileptique dans le syndrome d'Angelman.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29555100> (mai 2018))

Les crises myocloniques sont courantes dans le SA, généralement chez les jeunes enfants et associées à des modifications visibles sur les électroencéphalographes. Les épisodes prolongés sont associés à une régression du développement. En revanche, le myoclonus non épileptique débute généralement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte et n'a pas de corrélation sur l'EKG (ou l'électroencéphalographie), d'altération de la conscience ou de régression, mais peut avoir un impact significatif sur la qualité de vie. Ces événements peuvent être réfractaires au traitement, mais le levetiracetam, le clobazam et le clonazepam ont été bénéfiques pour certaines personnes. Des études prospectives plus vastes sont nécessaires pour mieux caractériser ces événements et évaluer les traitements potentiels.

Un modèle conceptuel du syndrome d'Angelman et revue des évaluations pertinentes des résultats cliniques (ACO).

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29987743> (juin 2018))

Cette étude avait pour but d'identifier des outils permettant de caractériser efficacement l'ensemble des signes cliniques et impacts associés au SA. Cinq domaines de symptômes, signes et caractéristiques du SA ont été identifiés : le fonctionnement cognitif et exécutif, le comportement socio-émotionnel, le comportement émotionnel-expressif, le comportement sensoriel-compulsif et le physique. *Les impacts sur les patients ont été identifiés dans trois domaines : activités de la vie quotidienne, école et activités sociales / communautaires.* Actuellement aucun outil disponible ne permet d'évaluer efficacement l'ensemble des signes cliniques. Les futurs travaux viseront la mise au point d'un nouvel instrument spécifique au SA à utiliser en recherche clinique afin de garantir un maximum de résultats pour cette population de patients.

L'ubiquitinylation et la dégradation de p18 / LAMTOR1 médiées par UBE3A régulent l'activité de mTORC1 et la plasticité synaptique. – Recherche

fondamentale (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020076> (juillet 2018))

Un déficit en UBE3A dans l'hippocampe de souris SA induit une localisation lysosomale accrue de la protéine appelée « p18 » et d'autres membres du complexe « Ragulator-Rag », ainsi qu'une activité accrue de mTORC1. *L'inactivation de p18 dans les neurones de l'hippocampe de souris SA réduit l'activité de mTORC1 et améliore la maturation de la colonne dendritique, la potentialisation à long terme ainsi que les performances d'apprentissage.* Ces résultats indiquent que la régulation médiée par UBE3A de la signalisation de p18 et de mTORC1 est essentielle pour la plasticité synaptique, le développement de la colonne dendritique, ainsi que pour l'apprentissage et la mémoire. Ces travaux apportent une meilleure compréhension du rôle de UBE3A dans ces processus.

Deux familles touchées par le syndrome d'Angelman présentent un développement neurologique exceptionnellement avancé et portent une variante de codon de départ pour l'isoforme d'UBE3A la plus fortement exprimée.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29737008> (Juillet 2018))

Article de Tan WH

*L'étude porte sur trois enfants de deux familles non apparentées atteints du syndrome d'Angelman et dont les habiletés développementales sont beaucoup plus avancées que tout autre individu non-mosaïque SA jamais signalé. Tous ont une démarche normale et utilisent spontanément le langage syntaxique pour exprimer leurs besoins. Tous ont une variante dans le gène UBE3A, qui abroge le codon de départ de l'isoforme 1 mais pas des isoformes 2 et 3. Cette variante a été héritée de la mère chez un frère et sa sœur, mais est présente *de novo* chez l'autre enfant de la famille non apparentée. Ce rapport souligne l'importance d'évoquer un SA dans le diagnostic différentiel, même en présence d'un langage oral structuré.*

Une batterie de tests comportementaux pour des modèles de souris du syndrome d'Angelman : un outil puissant pour tester des médicaments et de nouveaux mutants Ube3a. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30220990> (septembre 2018))

Publication de [Elgersma Y.](#)

Cette étude propose une batterie de test comportementaux et fournit ainsi des outils utiles pour l'évaluation préclinique de médicaments préalable à l'identification de traitements du SA. En accord avec les résultats des essais cliniques obtenus chez l'homme, les traitements par la minocycline ou au la levopoda n'ont pas d'effets sur les signes cliniques observés dans une batterie de test réalisés sur les souris Ube3a. Ces études précliniques peuvent nous fournir des informations importantes pour disposer de modèles d'étude pertinents en vue de tester l'impact de traitements sur les symptômes du SA. De plus les phénotypes sont observés dans plusieurs lignées Ube3a indépendantes donc la batterie de test peut également être utilisée pour étudier l'effet de mutations de Ube3a sur ces phénotypes.

Le rétablissement du gène Ube3A chez l'adulte corrige les déficits électrophysiologiques des neurones de la couche 5 du cortex préfrontal dans un modèle murin du syndrome d'Angelman.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30082419> (septembre 2018))

Publication de [Elgersma Y.](#)

*La restauration des taux d'UBE3A a permis de compenser complètement tous les déficits physiologiques identifiés des neurones mPFC (*medial prefrontal cortex*) chez les animaux adultes. De plus, la cinétique de l'inversion de ces déficits synaptiques suivait de près le rétablissement du taux de protéine UBE3A. Cela indique qu'il n'existe pas de fenêtre critique du développement permettant d'inverser les déficits physiologiques identifiés en mPFC.*

Des mutations ponctuelles dans le domaine N-terminal de liaison à Zn²⁺ (AZUL) de l'ubiquitine ligase UBE3A inhibent la liaison au protéasome et peuvent être

associées au syndrome d'Angelman. – Recherche fondamentale

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30257870> (septembre 2018))

Le système ubiquitine-protéasome (UPS) joue un rôle essentiel dans le maintien de la quantité de protéines, essentiel pour toutes les cellules. *Les données indiquent qu'une altération de la liaison de UBE3A au protéasome et une dérégulation consécutive de la signalisation Wnt/Bêta-Caténine pourraient contribuer à certains déficits du SA.* Deux mutations liées au syndrome, G20V et C21Y, localisées dans le domaine AZUL de UBE3A, induisent ce défaut de fixation au protéasome.

Le rétablissement d'*Ube3a* atténue l'épileptogénèse chez des souris modèles de syndrome d'Angelman. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352049> (octobre 2018))

Article de BD Philpot

Les résultats suggèrent que la susceptibilité aux crises épileptiques chez les patients atteints de SA est une conséquence du développement dysfonctionnel des circuits GABAergiques, qui pourrait être traité par des thérapies basées sur le rétablissement du gène *UBE3A*. *La fenêtre thérapeutique pour le traitement de l'épilepsie par la réintégration d'UBE3A s'étend bien dans l'enfance et peut-être même au début de l'adolescence dans un modèle de souris SA.*

Identification des paramètres de la démarche spatio-temporelle et des caractéristiques liées à la pression chez les enfants atteints du syndrome d'Angelman : une étude pilote. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29737626> (novembre 2018))

Article de A. Gouelle [Gait & Balance Academy, ProtoKinetics, Gometz-le-Châtel, France ; UFR STAPS de Reims, Laboratoire Performance, Santé, Métrologie, Société (PSMS, EA 7507), Reims, France]

Cette étude décrit des méthodes de mesure des capacités motrices des enfants atteints de SA. *Les auteurs définissent la différence fonctionnelle entre les enfants avec SA par rapport à un groupe témoin.* La variabilité du repérage des paramètres spatio-temporels et de la position du centre de pression sur le sol sont les paramètres les plus pertinents à prendre en compte dans le SA.

Établissement d'une lignée de cellules souches pluripotentes humaines induites avec suppression du chromosome maternel 15q11.2-q13 chez un patient atteint du syndrome d'Angelman. (janvier 2019)

Article de H. Inoue [Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), RIKEN BioResource Research Center, Utano National Hospital, Kyoto, Japan]

Ces chercheurs ont différencié une cellule PBMC (cellules sanguines appelées « cellules mononuclées du sang périphérique ») d'une patiente du SA en cellule souche pluripotente. La lignée générée a montré des marqueurs de pluripotence et la capacité de différenciation *in vitro*. Cette lignée, contenant une seule version de la portion 15q11.2-q13, pourra s'avérer utile pour élucider les mécanismes pathologiques et pour la découverte de traitements pour le SA.

Point sur l'essai clinique OV101 chez des adultes et des adolescents

<http://investors.ovidrx.com/phoenix.zhtml?c=254470&p=irol-newsArticle&ID=2373481>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02996305>

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

Cet essai clinique consiste à tester la tolérance des individus au nouveau médicament OV101 (Gaboxadol), et à étudier les effets de ce médicament. Il a commencé en janvier 2016 aux Etats-Unis et les dernières données ont été obtenues en août 2018.

Le médicament

Dans le cadre du SA, la perte d'expression de UBE3A est associée à une augmentation de la capture du GABA, et ainsi à une diminution de la présence de GABA au niveau extrasynaptique (à l'extérieur de la synapse neuronale). Ainsi, les personnes SA présentent une réduction de l'inhibition tonique, ce qui les empêche de séparer le bruit de fond des informations vraiment importantes et "inonde" le cerveau d'informations.

OV101 est un nouvel agoniste des récepteurs GABA_A qui active sélectivement la sous-unité δ de ces récepteurs. Cette activation permet de restaurer l'inhibition tonique exercée par ces récepteurs.

Certains essais précliniques suggèrent que ce médicament pourrait permettre de réduire certains symptômes du syndrome. Cet effet pourrait être étendu aux personnes atteintes du syndrome de l'X fragile.

L'essai clinique est composé de 88 individus auxquels ont été aléatoirement attribués 3 traitements pendant 12 semaines :

- OV101, une prise par jour (15 mg le soir)
- OV101, deux prises par jour (10 mg le matin et 15 mg le soir)
- Placebo

L'objectif premier de l'étude était de vérifier la survenue d'effets indésirables lors de la prise du traitement, mais aussi de relever l'influence des différents traitements sur les fonctions motrices, le sommeil, le comportement et la qualité de vie.

Critères d'éligibilité à l'essai :

Les participants à l'essai clinique devaient remplir les critères suivants (critères d'inclusion) :

- Avoir entre 13 et 49 ans
- Être diagnostiqués du syndrome d'Angelman

- Avoir eu un traitement médicamenteux stable pendant au moins les 4 semaines précédant le début de l'essai, et pouvoir continuer ces traitements tout au long de l'essai
- Avoir un tuteur/soignant capable de donner un consentement éclairé au nom du sujet et capable d'assister aux visites d'étude prévues
- Être capable d'ingérer le médicament
- Les tuteurs/soignants devaient accepter de ne publier aucune information concernant l'essai clinique sur les réseaux sociaux

Les participants ne pouvaient pas participer à l'essai clinique s'ils remplissaient les critères d'exclusion suivants :

- Incapacité à effectuer les évaluations liées à l'étude comme les études de la fonction motrice
- Crises épileptiques mal contrôlées
- Problèmes cardiovasculaires, respiratoires, hépatiques, rénaux ou maladies hématologiques trop importants, qui limiteraient la participation à l'étude
- Grossesse effective ou potentielle (non-utilisation de contraception)
- Usage concomitant de minocycline, lévodopa, zolpidem, zaleplon, eszopiclone, ramelteon, ou des dérivés de cannabinoïdes ou d'un agent expérimental dans les 4 semaines avant le début de l'essai
- Allergie à l'OV101 ou à n'importe lequel de ses excipients
- Un risque de faire du mal à soi-même ou aux autres (évalué par l'examineur)
- N'importe quelle autre raison qui laisserait penser à l'examineur que l'individu n'est pas adapté dans l'essai clinique

Résultats :

Effets secondaires

Le traitement a été bien toléré après 12 semaines de traitements.

Les principaux effets secondaires ont été : vomissements, somnolence, irritabilité, fièvre (pour ce dernier effet secondaire : 24% des patients recevant le traitement une fois par jour, 3% de ceux recevant le traitement 2 fois par jour, et 7% des patients recevant le placebo). Ces effets secondaires ont généralement été légers et des effets similaires ont été observés chez les personnes recevant le placebo.

Des effets secondaires plus graves de crises d'épilepsie ont été rapportés chez deux patients :

- Chez un patient faisant parti du groupe recevant le médicament actif une fois par jour, qui a été estimée sans rapport avec le médicament,
- Chez un patient prenant le médicament deux fois par jour qui pourrait avoir un lien avec la prise de médicament.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité a été l'échelle CGI-9 (Clinical Global Impressions-9). Le groupe recevant le traitement une fois par jour le traitement présentait un bénéfice significatif dans le domaine du sommeil à 12 semaines par rapport au placebo (différence, -0,77; $P = 0,0141$), mais le groupe recevant deux fois par jour le

traitement ne présentait qu'une tendance à l'amélioration du sommeil (différence, - 0,45; $P = 0,407$).

Remarque des auteurs concernant l'interprétation des valeurs statistiques P : Plus la valeur P d'un test statistique est petite plus l'effet observé est significatif selon le test mathématique utilisé. Lorsque la valeur P est supérieure à 0,05, on considère que la différence observée n'est pas significative. Certains auteurs parlent parfois de « tendance » lorsqu'ils pensent qu'il y a peut-être un petit effet qui pourrait être statistiquement significatif si le nombre de personnes analysées était plus grand (mais ce n'est qu'une hypothèse).

Les deux groupes recevant un traitement actif ont présenté une amélioration significative des mesures de CGI-9 après 12 semaines de traitement par rapport au groupe recevant un placebo - le groupe deux fois par jour ($P = 0,0206$, test exact de Fisher) et le groupe une fois par jour ($P = 0,0006$, modèle mixte analyse de mesures répétées).

Des analyses ont montré des résultats positifs concernant les personnes recevant le traitement une dose par jour par rapport au groupe recevant un placebo pour certains points spécifiques :

Sommeil (mesuré chez les 45% des patients qui supportaient l'appareil de mesure du sommeil) :

- Une réduction du temps d'endormissement (de 25,7 minutes en moyenne).
- Une réduction du temps total de sommeil durant la journée (en moyenne de 50 minutes).
- Une augmentation de l'efficacité du sommeil (3,65%).

→ une amélioration du sommeil global par rapport au placebo (mais pas chez les personnes recevant le traitement deux fois par jour).

Motricité globale et motricité fine :

- Amélioration de la motricité totale et globale mais pas de la motricité fine.
- Augmentation du score de mobilité et d'activités journalières (pour ce dernier paramètre il s'agit d'une tendance mais ce n'est pas statistiquement significatif).
- Réduction de la cadence moyenne et de la vitesse d'enjambée.

Comportement :

Parmi les patients montrant une amélioration globale des symptômes, certains des tests ont montré une amélioration de la communication, de l'anxiété et des comportements stimulants. Cependant d'autres tests effectués n'ont pas montré de résultats significatifs, ceci est donc à nuancer.

Qualité de vie : pas de résultats significatifs d'après les tests utilisés (EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D-SL), Short-Form Health Survey (SF-36), ou PGI.).

Principales conclusions et perspectives :

Le but principal de cet essai clinique de phase II était d'évaluer les possibles effets secondaires du traitement à l'OV101. Cet essai a permis aussi d'explorer quelques impacts du traitement sur les impressions cliniques globales, le comportement, le sommeil et la motricité globale et fine. Au cours du quatrième trimestre de 2018, Ovid prévoit de lancer ELARA, une étude d'extension ouverte qui permettra aux personnes SA ayant terminé une étude antérieure sur OV101 d'être éligibles pour recevoir le médicament expérimental. L'étude utilisera une dose quotidienne unique et évaluera l'innocuité et la tolérance à long terme en plus des mesures d'efficacité.