

Le syndrome d'Angelman

Happy puppet syndrome

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome d'Angelman. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

● Qu'est-ce que le syndrome d'Angelman ?

Le syndrome d'Angelman se caractérise par un déficit intellectuel et moteur sévère, une absence de langage, une jovialité et des accès de rire, des troubles de l'équilibre, un tremblement des membres, une épilepsie et des troubles du sommeil. Il a été décrit pour la première fois en 1965 par le pédiatre anglais Harry Angelman. Ce syndrome est d'origine génétique.

● Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence exacte de la maladie (nombre de personnes atteintes dans une population donnée à un moment précis) n'est pas connue. Elle varie entre 1 sur 12 000 et 1 sur 20 000 selon les estimations.

● Qui peut en être atteint ? Est-il présent partout en France et dans le monde ?

Les enfants des deux sexes peuvent être atteints quelle que soit leur origine géographique.

● A quoi est-il dû ?

Le syndrome d'Angelman est dû à une anomalie génétique, c'est-à-dire à l'altération (mutation) ou à l'absence (délétion) d'un (ou de plusieurs) gène(s), localisés sur le chromosome 15, dans une région appelée 15q11-q13. Les gènes sont des morceaux d'ADN (la substance qui constitue les chromosomes) qui équivalent à des « codes » donnant les instructions pour produire les protéines. Les protéines ont des fonctions très variées : elles contribuent au fonctionnement normal de chaque cellule, et plus globalement, de l'organisme.

Un individu possède deux exemplaires de chaque gène, l'un situé sur le chromosome hé-

rité de son père, l'autre sur le chromosome hérité de sa mère. Le plus souvent, les deux exemplaires permettent la production de protéines (ils sont fonctionnels, on dit qu'ils « s'expriment »). Mais, pour certains gènes, il arrive que seul l'un des deux exemplaires, selon qu'il vient du père ou de la mère, soit « autorisé » à être fonctionnel, l'autre reste « silencieux » (l'exemplaire de ce gène ne permet pas la production de protéine). Cette régulation s'appelle « l'empreinte parentale ». Elle est due à des marques (méthylation de l'ADN) qui rendent le gène « silencieux » et qui sont présentes uniquement sur l'un des deux exemplaires du gène (ou d'une région proche du gène) car elles sont héritées d'un seul parent. Ainsi, dans le cerveau, la région 15q11-q13 du chromosome 15 est soumise à ce phénomène d'empreinte parentale et, pour certains gènes de cette région, seul l'exemplaire hérité de la mère est autorisé à être fonctionnel, l'exemplaire hérité du père reste, lui, silencieux (empreinte paternelle). Cette région du chromosome 15 contient le gène *UBE3A* qui est impliqué dans le syndrome d'Angelman.

Chez une personne atteinte du syndrome d'Angelman, il s'avère que l'exemplaire d'origine maternelle de ces gènes est également silencieux. Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de ce phénomène :

- dans 70 cas sur 100, il s'agit de la perte (délétion) plus ou moins grande d'une partie de la région 15q11-q13 du chromosome d'origine maternelle ; le gène *UBE3A* d'origine maternelle est donc absent.
- dans 10 à 15 cas sur 100, il s'agit d'un défaut (mutation ponctuelle) de l'exemplaire d'origine maternelle du gène *UBE3A*, ce qui le rend « silencieux » comme l'exemplaire d'origine paternelle.
- dans 5 cas sur 100, la personne a hérité de deux chromosomes 15 de son père et d'aucun de sa mère : la personne possède alors deux gènes *UBE3A* d'origine paternelle qui sont tous les deux muets. On appelle ces cas des « disomies uniparentales d'origine paternelle ».
- dans 5 cas sur 100, il s'agit d'une anomalie, présente sur le chromosome maternel, qui n'affecte pas directement le gène *UBE3A* mais qui le rend « silencieux » en y plaçant des marques (méthylation), comme sur le gène d'origine paternel : on parle d'anomalies de l'empreinte génomique.
- Enfin, dans 5 à 10 cas sur 100, aucune anomalie ne peut être mise en évidence avec les techniques disponibles à ce jour.

● Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations du syndrome d'Angelman sont bien connues. Elles sont absentes à la naissance et difficiles à identifier avant l'âge d'un an. C'est généralement entre l'âge de un et trois ans qu'elles deviennent caractéristiques. Certaines manifestations se retrouvent chez toutes les enfants atteints alors que d'autres sont beaucoup moins fréquentes.

Manifestations toujours présentes

Les bébés ont toujours un retard global des acquisitions qui touchent l'ensemble des domaines de développement, et qui devient évident seulement vers l'âge de un an. Ce retard s'intensifie et les enfants présentent alors un déficit intellectuel, souvent sévère. L'une des difficultés majeures est que ces enfants sont incapables de mémoriser les choses : leur capacité d'apprentissage est très faible. Leur déficit intellectuel les empêche alors d'acquérir une autonomie suffisante, même lorsqu'ils atteignent l'âge adulte. Le déficit intellectuel persiste tout au long de la vie mais tout progrès fait reste acquis.

Ce déficit intellectuel s'accompagne de troubles du langage également sévères. Les bébés produisent peu de sons, et rapidement, alors que le langage devrait se mettre en place, l'articulation des mots est très difficile. Au bout du compte et dans tous les cas, le langage ne sera jamais acquis : la plupart des personnes utiliseront au maximum cinq mots, certains, très rarement, jusqu'à une cinquantaine. Toutefois, il semble que les personnes soient capables de faire des raisonnements simples et d'interagir avec les autres : les enfants et les adultes sont capables de communiquer avec leur entourage en pointant les choses, ou en utilisant des images.

Les bébés ont toujours des troubles du développement moteur. Ils ont un retard dans l'acquisition de la station assise puis de la marche (c'est seulement vers l'âge de trois - quatre ans que les enfants marchent et environ un enfant sur dix n'acquiert pas la marche). Des tremblements peuvent apparaître avant six mois. Les mouvements sont souvent irréguliers, et mal coordonnés. Ces troubles conduisent à des troubles de l'équilibre (ataxie) et les enfants ont des difficultés à saisir des objets. La démarche peut paraître raide et saccadée. L'ataxie et les troubles de la marche se poursuivent tout au long de la vie et affectent l'autonomie de la personne au même titre que le déficit intellectuel.

Le comportement social des bébés est très caractéristique : leur caractère est assez jovial, des accès de rires leur viennent très facilement, même dans des circonstances inappropriées. De plus, les bébés sont agités : ils peuvent par exemple battre frénétiquement des bras. A cet âge, mais aussi plus tard, ils ne peuvent pas se concentrer longtemps sur quelque chose et changent souvent d'intérêt (ils sont hyperexcitables) lorsque trop de choses s'offrent à leur vue. Les troubles du comportement persistent dans le temps, mais l'hyperexcitabilité semble diminuer dans l'enfance. On a longtemps cru que les enfants atteints du syndrome d'Angelman étaient autistes. En fait, il n'en est rien. Ce sont des personnes plutôt ouvertes sur l'extérieur, qui vont facilement vers les autres et qui expriment facilement leurs émotions. Mais elles sont très sensibles aux tensions et à l'hostilité, et peuvent donc se replier sur elles-mêmes dans certaines situations, surtout à l'adolescence.

Ces troubles font l'objet d'une prise en charge spécifique (voir le chapitre « *Quelles sont les aides mises en oeuvre pour limiter et prévenir le handicap ?* ») qui permet de diminuer leur retentissement dans les apprentissages et la vie quotidienne des malades et de leur famille (voir le chapitre « *Vivre avec* »).

Manifestations fréquentes

Le périmètre crânien est de taille normale à la naissance mais un ralentissement de sa croissance est souvent observé entre six et douze mois, ce qui conduit à un petit crâne (microcéphalie) vers l'âge de deux ans. Cette microcéphalie persiste avec l'âge.

Des crises d'épilepsie apparaissent avant l'âge de trois ans et, bien que leur sévérité diminue avec le temps, elles persistent à l'âge adulte. L'épilepsie se traduit par des convulsions ou une perte de connaissance, et parfois des hallucinations. Plusieurs types d'épilepsie se rencontrent chez ces personnes :

- les crises dites *atoniques*. L'enfant devient mou, il perd connaissance sur un temps court et tombe.
- les *absences*. Ce sont des pertes de contact très brèves avec l'entourage, au cours desquelles l'enfant reste immobile, le regard dans le vague et ne répond plus. Le plus souvent, la durée des absences n'excède pas 15 secondes, mais elles peuvent se répéter de façon rapprochée. Après l'absence, l'enfant reprend aussitôt son activité et ne garde aucun souvenir de l'épisode. Parfois, les absences durent plus longtemps (environ 1 minute), avec

un début et une fin progressifs, et entraînent une chute de l'enfant. Des mouvements de secousses musculaires ou de raidissement du corps peuvent s'y associer. On parle alors d'absences atypiques.

- les crises dites *myocloniques*. Elles sont caractérisées par des secousses musculaires brutales, rythmées (myoclonies) sans perte de connaissance (l'enfant est tout à fait conscient de ce qui se passe). Elles ressemblent aux contractions musculaires provoquées par une décharge électrique ou par des sursauts. Les myoclonies surviennent par « groupes », c'est-à-dire, par épisodes de plusieurs secousses. Quand elles touchent les jambes, elles peuvent entraîner des chutes.

- les crises dites *tonico-cloniques* ou *cloniques* (on parle aussi de « grand mal »). Elles se traduisent par une perte de connaissance et des secousses musculaires rapides, violentes, touchant tout le corps (crises généralisées) ou une moitié seulement (crises unilatérales).

L'électroencéphalogramme (EEG, examen qui permet d'évaluer l'activité du cerveau) de certains de ces enfants montre, d'une part, des anomalies liées à l'épilepsie et, d'autre part, une particularité caractéristique du syndrome, notamment lorsqu'ils ferment leurs yeux. Cette particularité n'est pas en rapport avec l'existence d'une épilepsie. Lorsqu'elle est présente, cette particularité apparaît souvent avant toute autre manifestation plus évidente, comme les troubles de la marche ou du langage. En revanche, vers l'âge de dix ans, l'EEG n'est plus aussi caractéristique.

Manifestations parfois présentes (moins de huit cas sur dix)

Il est possible que les enfants aient des caractères physiques particuliers, notamment du visage (dysmorphie faciale). La partie postérieure et inférieure du crâne (l'occiput) est aplatie, les yeux sont légèrement enfoncés dans leurs orbites, la bouche est plutôt grande, les dents sont espacées, la langue a tendance à sortir et le menton avance (prognathisme). Ces caractéristiques, lorsqu'elles sont présentes, ne sont visibles qu'après l'âge de trois - quatre ans et deviennent de plus en plus prononcées avec le temps.

Des troubles du sommeil peuvent être associés. Les bébés ont surtout des difficultés à s'endormir, mais, sensibles aux bruits, ils peuvent aussi se réveiller fréquemment. D'autres troubles ont été rapportés mais semblent beaucoup moins fréquents (une incontinence urinaire nocturne à un âge avancé, un somnambulisme, des terreurs nocturnes...)

Le strabisme est également une manifestation possible : les deux yeux ne regardent pas dans la même direction. Ce strabisme peut entraîner une perte de la vision du relief, ce qui peut occasionner des difficultés de localisation, d'appréciation des distances, etc.

Certaines personnes ont la peau, les cheveux et les yeux, soit très clairs, soit simplement plus clairs que ceux des autres membres de la famille : ils ont une hypopigmentation. Pour les peaux très claires, la sensibilité de la peau et des yeux au soleil pose problème. Dans de très rares cas, l'hypopigmentation est sévère, les personnes ont une absence de pigmentation (albinisme) de la peau et des yeux (albinisme oculo-cutané). L'albinisme s'accompagne souvent de troubles de la vision : une baisse de la vision, un éblouissement important à la lumière (photophobie), un mouvement anormal des yeux (nystagmus) et des yeux qui louchent (strabisme). Le nystagmus, en créant des difficultés à stabiliser le regard, peut entraîner une vision floue, des difficultés à fixer ou poursuivre un objet, et à explorer. Le déficit moteur associé à la baisse de la vision a une incidence sur le développement de la coordination entre les yeux et les mouvements et donc sur les apprentissages et la vie quotidienne (voir le chapitre « *Quelles sont les aides mises en oeuvre pour limiter et prévenir le handicap ?* »).

Les troubles moteurs décrits plus haut peuvent affecter les muscles nécessaires pour se nourrir, ce qui se traduit alors très tôt par des difficultés de succion et des régurgitations importantes et fréquentes chez les bébés. L'allaitement au sein peut parfois être difficile et il est possible que le biberon soit plus facile à donner. Le bébé salive beaucoup. Ce problème existe généralement encore pendant l'enfance et à l'âge adulte, et l'utilisation intensive de bavoirs est souvent nécessaire.

A cause du manque de tonus des muscles qui soutiennent la colonne vertébrale, il n'est pas rare qu'une déviation vertébrale (scoliose) apparaisse à l'adolescence. La scoliose touche environ 40 % des adultes, essentiellement les femmes.

La puberté se déroule habituellement normalement et la procréation apparaît théoriquement possible à la fois pour les hommes et les femmes.

● Quelle est son évolution ?

À l'âge adulte, les personnes gardent un déficit intellectuel sévère avec une très faible autonomie mais elles sont habituellement en bonne santé, à l'exception de crises d'épilepsie qui peuvent encore survenir. L'espérance de vie semble normale bien qu'il n'y ait pas de données très précises sur ce point.

Bien entendu, chaque personne est particulière et l'évolution peut être variable et un peu différente de celle qui a été décrite.

● Quels handicaps découlent des manifestations du syndrome ?

Les enfants atteints du syndrome d'Angelman ont une très faible capacité d'apprentissage, des difficultés à mimer et à mémoriser les gestes, et un langage quasi inexistant. L'ensemble des troubles (moteurs, intellectuels, sensoriels,...) engendre une plus grande lenteur dans l'exécution des consignes et une fatigabilité plus importante. De plus, ces enfants ont des troubles de l'attention et de la concentration qui perturbent les apprentissages. Toutes ces difficultés font que l'accompagnement de ces enfants s'avère compliqué : tous les exercices doivent être répétés « indéfiniment » pour espérer obtenir des résultats. L'accompagnement doit être précoce, global, continu tout au long de la vie, et surtout individuel afin de permettre à l'enfant de se concentrer le plus possible. Malgré tous les efforts, ces personnes ne pourront pas être complètement autonomes (voir le chapitre « *Quelles sont les aides mises en oeuvre pour limiter et prévenir le handicap ?* »).

● Comment expliquer les manifestations ?

Les mécanismes à l'origine du syndrome d'Angelman restent encore mal connus. Tous les gènes de la région 15q11-q13 ne sont pas encore identifiés. Néanmoins, les diverses anomalies génétiques comportent toutes l'absence ou l'altération du gène *UBE3A* du chromosome 15 d'origine maternelle et, comme dans dix à quinze cas sur 100, la maladie est due à une anomalie qui affecte uniquement le gène *UBE3A*, on considère que ce gène joue un rôle majeur dans ce syndrome. Ce gène code une protéine, la E6-AP ubiquitin protéin ligase, qui est nécessaire à la dégradation (et donc au recyclage) d'autres protéines dans les cellules. L'absence de recyclage conduirait à une accumulation de « déchets » à l'intérieur des cellules, ce qui à terme perturberait leur fonction.

Le syndrome d'Angelman se caractérise par des manifestations neurologiques car ce sont principalement certaines cellules du cerveau qui sont concernées par le phénomène d'empreinte paternelle de la région 15q11-q13 du chromosome 15. Dans les autres cellules du

reste du corps, le mauvais fonctionnement de l'exemplaire hérité de la mère n'a pas les mêmes conséquences car l'exemplaire hérité du père fonctionne correctement.

De façon générale, les manifestations sont variables selon l'anomalie génétique en cause. Toutefois, les enfants qui ont une délétion assez étendue de la région 15q11-q13 ont le plus de manifestations, du fait du plus grand nombre de gènes altérés. Dans ces cas, le tour de tête est toujours plus petit que la normale (microcéphalie) et l'épilepsie est toujours présente, les troubles moteurs sont importants (les difficultés à se nourrir sont plus grandes et les enfants présentent une faiblesse musculaire), et le langage inexistant. L'hypopigmentation observée chez certains malades est liée au fait que la délétion dans la région 15q11-q13 englobe le gène *OCA2* localisé près du gène *UBE3A*. Le gène *OCA2* contrôle la production de la mélanine, le pigment nécessaire à la coloration de la peau, des cheveux et des yeux. Sa délétion complète est responsable des manifestations de l'albinisme.

Les personnes ayant une disomie uniparentale ou une anomalie de l'empreinte sont les moins affectées : les crises convulsives sont moins fréquentes et moins sévères, le tour de tête (périmètre crânien) est dans les limites de la normale, le développement moteur est meilleur et beaucoup sont capables de dire quelques mots.

Enfin, en cas de mutations dans le gène *UBE3A*, les manifestations sont intermédiaires.

Le diagnostic

● Comment fait-on le diagnostic du syndrome d'Angelman ?

Avant l'âge d'un an, le syndrome d'Angelman reste difficile à diagnostiquer devant le caractère non spécifique des différentes manifestations qui sont peu prononcées. Toutefois, le syndrome étant de mieux en mieux connu, si le bébé qui ne marche pas encore a des tremblements, les médecins peuvent penser au syndrome d'Angelman assez tôt. Il arrive que le diagnostic soit évoqué vers six mois. Mais c'est lorsque les manifestations sont plus évidentes, après l'âge d'un an, qu'il est le plus souvent évoqué. Il est confirmé par des analyses génétiques dans environ 90 % des cas. Un examen qui permet de déterminer le nombre et la forme des chromosomes (caryotype) est pratiqué. Il est associé à la technique dite de FISH (acronyme anglais pour « Fluorescent *in Situ* Hybridization ») afin de repérer une délétion éventuelle de la région 15q11-q13 du chromosome 15. Lorsqu'aucune délétion n'est détectée, une autre analyse génétique est réalisée, visant à déterminer quelles sont les marques (méthylation de l'ADN) présentes sur les gènes de la région 15q11-q13 et cela sur les deux chromosomes. D'autres analyses permettent de savoir si une mutation ponctuelle du gène *UBE3A* est présente.

Avec ces différents examens, il reste que dans un cas sur dix environ, aucune anomalie génétique ne peut être mise en évidence et il est alors difficile d'affirmer avec certitude le diagnostic de syndrome d'Angelman.

● En quoi consistent les examens complémentaires ?

Dans les cas où un albinisme oculo-cutané est suspecté, des examens complémentaires peuvent être effectués pour confirmer le diagnostic et évaluer les troubles de la vision.

Un examen du fond de l'œil est fait systématiquement pour confirmer l'hypopigmentation de la rétine (membrane qui tapisse le fond de l'œil). Il est effectué grâce à une petite lampe appelée ophtalmoscope, après dilatation de la pupille par instillation de gouttes (un

collyre) dans l'œil.

La mesure des potentiels évoqués visuels (PEV) permet de suivre l'activité électrique du nerf optique du cerveau en réponse à une stimulation visuelle. Pour cet examen, la personne regarde un damier noir et blanc dont les cases s'inversent à une vitesse variable. Les yeux sont examinés ensemble ou séparément.

● **Peut-on confondre ce syndrome avec d'autres ? Lesquels ? Comment faire la différence ?**

Comme les manifestations du syndrome d'Angelman sont souvent peu spécifiques avant l'âge d'un an, le syndrome peut être confondu avec d'autres maladies ou syndromes caractérisés par un déficit intellectuel et/ou un retard moteur. On peut citer l'infirmité motrice cérébrale, le syndrome de Rett lorsqu'il s'agit d'une fille, le syndrome de Mowat-Wilson, le syndrome de Pitt-Hopkins, le syndrome ATRX chez un garçon ou encore des anomalies chromosomiques comme la délétion 22q13.3 ou la microdélétion 2q23.1 (appelée aussi syndrome pseudo-Angelman).

Dans tous les cas, la mise en évidence de l'anomalie génétique lorsqu'elle est possible permet d'établir le diagnostic.

Les aspects génétiques

● **Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?**

Le risque d'avoir un autre enfant atteint du syndrome pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint est très variable d'un couple à l'autre et dépend de la nature de l'anomalie génétique trouvée chez cet enfant. Ainsi, pour la situation la plus fréquente, c'est-à-dire une perte de la région 15q11-q13 du chromosome qui s'est faite au hasard (délétion *de novo*), ce risque est très faible. A l'inverse, dans les cas plus rares où l'enfant est porteur d'une mutation ponctuelle du gène *UBE3A* et qu'il est établi que sa mère est également porteuse de cette mutation, alors le risque que le couple ait un autre enfant atteint est de 1 sur 2. Quelle que soit la situation, les risques de transmission seront précisés et expliqués au cours d'une consultation de génétique à l'hôpital.

Concernant le risque pour les autres membres de la famille, les premières manifestations du syndrome apparaissant très tôt au cours de la vie, les frères et sœurs aînés d'un enfant atteint ne sont a priori pas malades. Il en est de même pour les parents.

● **Peut-on faire un diagnostic prénatal ?**

Si un couple a déjà eu un enfant atteint du syndrome d'Angelman et que l'anomalie génétique a pu être identifiée chez cet enfant, il est techniquement possible de réaliser un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures. Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est atteint ou non de la maladie en recherchant l'anomalie génétique à l'aide d'une amniocentèse ou d'un prélèvement de villosités chorales chez la mère.

L'amniocentèse permet d'obtenir des cellules flottant dans le liquide qui entoure le fœtus (liquide amniotique) afin de rechercher l'anomalie génétique à l'origine de la maladie. Le prélèvement se fait à travers la paroi abdominale sous contrôle échographique. Cet examen

est proposé vers la 15e semaine d'aménorrhée (la date d'aménorrhée correspond à la date des dernières règles).

Le prélèvement de villosités chorales (biopsie du trophoblaste) a l'avantage de se pratiquer plus tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu placentaire (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le test est généralement réalisé vers la 12e semaine d'aménorrhée.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter en consultation au préalable. Ils sont réalisés sous échographie et aucun prélèvement n'est réalisé directement sur le fœtus. Le résultat est connu en une à deux semaines et, si le fœtus est porteur de la maladie, les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption de grossesse (interruption médicale de grossesse ou IMG).

La décision de recourir à ce diagnostic prénatal doit se faire après avoir évalué le risque de fausse couche au regard du risque, variable d'une situation à l'autre, d'avoir un autre enfant atteint de la maladie. Les parents sont aidés dans l'évaluation de ces risques lors des consultations de conseil génétique.

En l'absence d'anomalie génétique décelée chez l'enfant malade, aucun diagnostic prénatal n'est possible.

● **Peut-on faire un diagnostic pré-implantatoire?**

En France, le diagnostic pré-implantatoire (DPI) est très encadré. Seuls les couples présentant « une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic » sont autorisés à recourir à ce diagnostic. Dans le cas du syndrome d'Angelman, comme le risque d'avoir un autre enfant atteint du syndrome, pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint, dépend de la nature de l'anomalie génétique trouvée chez cet enfant, tous les couples ne sont pas concernés par le DPI.

Le DPI consiste à rechercher l'anomalie génétique responsable de la maladie sur des embryons obtenus par fécondation in vitro. Cette technique permet de sélectionner les embryons qui n'ont pas l'anomalie génétique pour les implanter dans l'utérus. Elle évite ainsi aux parents d'avoir recours à un diagnostic prénatal, suivi éventuellement d'une interruption médicale de grossesse.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

● **Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?**

Il n'y a pas actuellement de traitement capable de guérir la maladie. Cependant, dès que le diagnostic est établi, il est très important que l'accompagnement de ces personnes commence le plus tôt possible et qu'il soit pluridisciplinaire.

● **Quelles sont les modalités de traitement des manifestations du syndrome ? Quels bénéfices attendre ? Quels en sont les risques ?**

Des traitements médicaux peuvent améliorer les diverses manifestations, en particulier l'épilepsie, les troubles du comportement et du sommeil.

Prise en charge de l'épilepsie

Les médicaments antiépileptiques sont nécessaires en cas de crises et sont souvent utilisés sur des durées prolongées. Le choix du ou des médicaments prescrits est différent d'un enfant à l'autre et suivant le type de crises. Le médecin adapte ce choix en fonction du vécu de l'enfant, de sa réaction aux différents traitements, il agit au cas par cas. Les plus employés sont le valproate sodique et les benzodiazépines. D'autres médicaments peuvent être utilisés en fonction du type de crises.

Le valproate a généralement peu d'effets secondaires, mais il peut entraîner des nausées et des vomissements, une perte de l'appétit et, à forte dose, des tremblements. Dans de très rares cas, le foie des bébés tolère mal ce médicament, ce qui se traduit par des vomissements répétés, une somnolence et une augmentation de la fréquence des crises. Un dosage des transaminases (molécules qui permettent de refléter une atteinte du foie) et des facteurs de la coagulation est alors effectué.

Les benzodiazépines entraînent assez fréquemment une somnolence et des vertiges, ainsi que parfois des pertes de mémoire.

Malgré les effets secondaires qui peuvent survenir avec ces médicaments, il est important de noter que le choix d'un traitement repose sur une évaluation précise des besoins de l'enfant. Le médecin détermine précisément les doses à administrer afin de permettre d'améliorer l'état du malade, sans qu'il ne subisse pour autant trop d'effets indésirables. La prescription de tels médicaments s'accompagne nécessairement d'un suivi attentif avec des examens réguliers permettant de vérifier qu'ils sont bien tolérés par l'enfant.

Il est donc nécessaire de suivre les recommandations établies avec son médecin et de prendre contact au moindre signe d'intolérance (vomissements, somnolence, instabilité, tremblements...). Un traitement ne doit jamais être arrêté subitement sans avis préalable du spécialiste épiléptologue.

Prise en charge des troubles du comportement

Les troubles du comportement, et en particulier l'hyperactivité, sont particulièrement fréquents et difficiles à contrôler si l'enfant n'est pas bien pris en charge et qu'il ressent des tensions et de l'hostilité. Dans ces cas, l'enfant peut par exemple beaucoup crier, se replier sur lui-même, et être agressif. L'accompagnement de l'enfant par un psychomotricien est donc capital pour diminuer l'hyperactivité et les troubles de l'attention.

De plus, l'attitude familiale, avec l'instauration d'un milieu de vie sécurisant et l'intégration de règles sociales, et de repères stables dès l'enfance, participent à l'amélioration de ces troubles du comportement. Les médicaments, comme le méthylphénidate, sont rarement employés.

Prise en charge des troubles du sommeil

Les troubles du sommeil, qui peuvent être difficiles à gérer au quotidien, nécessitent un traitement comportemental et médicamenteux. Avec l'aide de professionnels, un programme peut être mis en place afin de créer des conditions favorables lors du coucher de l'enfant. Il faut également s'assurer que l'agitation de l'enfant pendant son sommeil ne soit pas due à un trouble de l'oreille (otite), de l'estomac (reflux gastro-œsophagien) ou encore à des apnées du sommeil. Dans certains cas, de la mélatonine peut être administrée afin d'améliorer la qualité du sommeil.

Autres prises en charge

Chez le nourrisson

On peut résoudre les problèmes d'alimentation chez le nourrisson par l'emploi de tétines spéciales en cas de succion faible et mal coordonnée.

Le reflux gastro-œsophagien, à l'origine d'une prise de poids insuffisante et de vomissements peut nécessiter le plus souvent un traitement médical (médicaments, position adéquate), voire parfois une intervention chirurgicale.

Chez l'enfant et l'adolescent

Le strabisme est assez fréquent, il peut être corrigé et doit quelquefois être opéré.

Les troubles orthopédiques comme la scoliose doivent être pris en charge.

Enfin, les enfants les plus âgés peuvent développer une obésité liée à un appétit excessif. Il conviendra alors de mettre en place un régime.

● Quelles sont les aides mises en œuvre pour limiter et prévenir le handicap ?

Si la personne est bien suivie tout au long de sa vie, il est possible qu'elle atteigne un certain degré d'autonomie pour des gestes quotidiens mais il sera souvent nécessaire qu'elle soit accompagnée pour les initier. Il est important que, dès la petite enfance, soit mis en place un accompagnement par un service spécialisé de l'enfant et de la famille (voir le chapitre « *Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie de famille ?* »).

Prise en charge des troubles moteurs

La kinésithérapie, commencée dès la constatation des difficultés motrices, est essentielle à l'accompagnement de l'enfant. Elle vise à faciliter l'acquisition de la marche et, par la suite, à améliorer celle-ci. Elle peut commencer dès l'âge de huit - dix mois pour apprendre à l'enfant à s'asseoir. Sa poursuite permet d'acquérir la marche, d'en améliorer sa qualité et de lutter contre les troubles de l'équilibre. A l'âge adulte la kinésithérapie entretient l'acquisition de la marche.

La psychomotricité vise à améliorer les troubles physiques qui ont une origine neurologique. Son recours permet d'améliorer la coordination des mouvements et la précision des gestes. Par exemple, l'enfant utilise souvent toute sa main pour attraper et tenir les objets. La psychomotricité va lui permettre d'apprendre à utiliser seulement son pouce et son index.

L'ergothérapie peut aider les personnes à apprendre de nouvelles façons de réaliser les tâches quotidiennes. Il s'agit d'un mode de rééducation fondé sur l'exercice d'une activité artistique ou manuelle. L'objectif de l'ergothérapie est de permettre à l'individu de récupérer ou d'acquérir une meilleure autonomie individuelle, sociale et professionnelle.

Prise en charge des troubles du langage

Dans un premier temps, un suivi orthophonique précoce est nécessaire pour mettre en place une stimulation oro-faciale afin de limiter la salivation excessive et réduire les troubles de la mastication et de la déglutition. La prise en charge est faite par un orthophoniste. Le langage verbal ne pouvant pas être acquis, cette prise en charge vise avant tout à favoriser la communication non verbale, gestuelle par exemple, et à améliorer la compréhension. Cette prise en charge se met en place très tôt, vers l'âge de un ou deux ans, dans un premier temps, pour diminuer la salivation excessive et positionner la langue dans la bouche, et, dans un deuxième temps, pour développer un langage alternatif. Une grosse partie du

travail est consacrée à l'utilisation de photos comme support de communication. Cette communication se fait dans les deux sens, les proches pour expliquer à l'enfant ce qu'ils veulent ou vont faire, l'enfant pour exprimer ce qu'il veut. Dans les cas moins sévères, il est également possible d'utiliser des pictogrammes (en tenant compte de l'acuité visuelle de l'enfant), voire un langage des signes. Il est préférable que le langage des signes utilisé par l'enfant et sa famille soit universel afin que l'enfant puisse communiquer avec les professionnels qui l'accompagnent.

Autres prises en charge

En cas de strabisme avec baisse de l'acuité visuelle, il est important de faire contrôler régulièrement la vision de l'enfant pour lui apporter une correction optique ou des adaptations spécifiques si nécessaires. Si un albinisme oculaire existe, l'utilisation de lunettes aux verres teintés est indiqué pour limiter la gêne provoquée par la lumière.

● Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Oui, un soutien psychologique est indispensable pour l'entourage, parents et frères et sœurs.

De manière générale, l'annonce du diagnostic est un moment très difficile pour les parents qui peuvent ressentir colère, détresse et isolement profond. La difficulté à se concentrer pour comprendre les informations médicales compliquées que le médecin donne est une réaction normale de protection face à l'angoisse que celles-ci génèrent. Au cours des consultations, aussi bien lors de l'annonce du diagnostic que des suivantes, il ne faut pas hésiter à demander des explications sur tout ce qui n'a pas été compris ou de faire répéter ce qui a été oublié, et cela, autant que nécessaire. On peut aussi se faire accompagner par un proche ou un ami qui aideront à revoir certains points après la consultation. L'adaptation à la nouvelle situation de l'enfant créée par la maladie se fait progressivement, en discutant de la maladie et de son accompagnement avec l'équipe qui prend en charge l'enfant, en exprimant ses interrogations, ses espoirs et ses inquiétudes.

Ensuite, la prise en charge de l'enfant, et de l'adulte, lourde et continue fait que l'organisation de la vie quotidienne, les repères habituels, les priorités au sein de la famille sont bouleversés. Pour certains parents, il est difficile de préserver le couple, de consacrer suffisamment de temps aux autres enfants, et l'aide d'un professionnel peut être nécessaire pour favoriser la communication. Les frères et sœurs peuvent quant à eux ressentir de la culpabilité ou même de la jalousie, et une aide extérieure peut permettre d'améliorer la communication au sein de la famille.

Les soins médicaux lourds, les décisions concernant les traitements et le regard des autres sur son enfant sont également difficiles à supporter seuls.

● Que peut-on faire soi-même pour soigner son enfant ?

L'accompagnement de l'enfant se fait naturellement également au sein de la famille. Les moyens de communications utilisés par les professionnels (utilisation de photos, langage des signes) doivent être partagés avec la famille afin de favoriser l'épanouissement de l'enfant. L'attitude familiale, avec l'instauration d'un milieu de vie sécurisant, participe à l'amélioration des troubles du comportement.

Si l'enfant a des troubles du sommeil, la création d'un temps calme et d'un rituel avant le coucher peut être bénéfique. Il faut éviter les situations excitantes juste avant le coucher, comme regarder la télévision, et adopter, si possible, un rythme régulier pour le coucher

et le lever. Une bonne température dans la pièce améliore la qualité du sommeil. Quand l'enfant est plus grand, il faut éviter les boissons excitantes comme le café.

● **Comment faire suivre son enfant ?**

Au moment du diagnostic, une consultation auprès d'un médecin généticien clinicien est nécessaire. Ce spécialiste, qui connaît bien les anomalies du développement, pourra donner toutes les informations nécessaires aux parents et les renseigner notamment sur le mode de transmission.

Par la suite, le suivi médical doit être relayé par un pédiatre qui assurera la coordination nécessaire entre les différents spécialistes. L'intervention d'un neuropédiatre est souvent nécessaire pour adapter le traitement antiépileptique en cas de crises convulsives.

Durant l'enfance et l'adolescence, il est important que l'enfant soit suivi régulièrement pour prévenir l'apparition ou traiter une scoliose et prévenir le risque d'obésité.

● **Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?**

Des perturbations du rythme cardiaques ayant été décrites, il s'avère important de préciser aux médecins que l'enfant est atteint du syndrome avant une anesthésie ou une opération.

● **Peut-on prévenir cette maladie ?**

Non, il n'est pas possible de prévenir cette maladie.

Vivre avec

Le syndrome d'Angelman est à l'origine d'un handicap lourd, à la fois sur le plan moteur et sur le plan intellectuel. A ce titre, la maladie retentit profondément sur la vie du malade et sur celle de sa famille.

● **Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie de famille ?**

Le handicap du syndrome d'Angelman

La vie de famille est profondément modifiée. La prise en charge (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie...) est contraignante et certains parents doivent aménager ou quitter leur activité professionnelle pour s'occuper de leur enfant. Des préoccupations financières, techniques et administratives peuvent alors survenir.

Souvent, même lorsque l'enfant développe une certaine autonomie dans les gestes quotidiens, la présence quasi permanente d'un proche (parents ou frère ou sœur) est nécessaire pour l'aider à initier des mouvements.

Il est important de créer un environnement le plus sécurisant possible pour l'enfant. La famille doit pouvoir s'approprier un moyen de communication avec l'enfant, surtout basé sur l'utilisation d'images, mais aussi, dans les cas les moins sévères, sur l'utilisation du langage des signes, afin d'expliquer à l'enfant son environnement et les choses qui sont prévues avec lui. Par exemple, il est souhaitable de montrer la photo de la destination d'une prome-

nade à l'enfant avant de partir afin de le rassurer. Cette démarche, si elle est généralisée, permet de rassurer l'enfant, ou l'adulte, et limite les troubles du comportement.

Dans les premières années de vie, une inscription à temps partiel dans une structure de la petite enfance (crèche, halte-garderie, jardin d'enfants...) est aussi possible pour permettre à l'enfant d'aborder les règles de la vie en collectivité et se familiariser doucement à une séparation.

● Quelles sont les conséquences de la maladie sur la scolarité ?

Une intégration scolaire en milieu normal est impossible, sauf à l'école maternelle. Les enfants, reconnus « handicapés » par la CDAPH qui relève de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH, voir « *Les prestations sociales en France* »), peuvent bénéficier d'un projet personnalisé de scolarisation (PPS). Ce projet permet d'aménager le temps passé à l'école maternelle (temps partiel) et d'accompagner les enfants par un auxiliaire de vie scolaire. L'intégration, si elle est bien conduite, peut favoriser le développement cognitif et social des enfants.

A partir de l'âge de six ans, la prise en charge se complique. L'accueil à l'école primaire n'est pas possible pour ces enfants qui ne peuvent acquérir ni la lecture ni l'écriture. Théoriquement, elle doit pouvoir se faire dans un établissement de type institut médico-éducatif (IME) qui propose un enseignement adapté aux déficits intellectuels de l'enfant et regroupe des professionnels de la prise en charge des troubles moteurs, des médecins, des infirmiers et des psychologues. En pratique, du fait de l'incapacité de l'enfant à se concentrer, il s'avère souvent que cette prise en charge collective soit inadaptée et il arrive fréquemment que les enfants changent plusieurs fois de centre. Les structures les mieux adaptées peuvent accueillir les enfants dans des petits groupes et l'encadrement en personnel y est plus conséquent, ce qui permet un accompagnement plus individualisé et personnalisé aux besoins des enfants. L'approche pédagogique et éducative des centres accueillant des autistes sont généralement bien adaptés car ils permettent un accompagnement plus individualisé et s'occupent des troubles du comportement. Le placement d'un enfant dans un IME dépend de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) (voir le chapitre « *Les prestations sociales en France* »).

● Quelles sont les conséquences de la maladie à l'âge adulte ?

L'autonomie restant très limitée, les malades pourront être accueillis, en France, dans des Foyers d'Accueil Médicalisés (FAM) ou dans des Maisons d'Accueil Spécialisé (MAS).

● ● ● En savoir plus

● Où en est la recherche ?

Le travail des scientifiques ne cesse de faire évoluer les connaissances sur cette maladie mais de nombreuses questions restent encore sans réponse. Les recherches ont considérablement avancé ces toutes dernières années avec notamment l'utilisation de souris dont l'ADN a été modifié (souris transgéniques) : des souris pour lesquelles on a muté le gène *UBE3A* d'origine maternel ont été étudiées. Elles présentaient beaucoup de manifestations comparables à celles des personnes atteintes du syndrome. Ces souris constituent des outils

précieuses pour mieux comprendre les mécanismes mis en jeu dans la maladie. Elles ont notamment permis de mettre en évidence, dans des cellules du cerveau, des changements dans la quantité de certaines protéines nécessaires à l'apprentissage et la mémoire.

De plus, des recherches ont montré que le mauvais fonctionnement de la protéine E6-AP ubiquitin protéin ligase, codée par le gène *UBE3A*, conduit à l'accumulation dans certaines parties du cerveau d'une autre protéine (CaMKII) impliquée dans les mécanismes d'apprentissage et de mémoire. Si le lien entre ces deux protéines était mieux compris, il pourrait constituer une nouvelle étape vers la recherche de médicaments pour cette maladie.

Plus récemment, plusieurs travaux montrent le rôle que joue la protéine E6-AP ubiquitin protéin ligase dans la transmission de l'information (influx nerveux) d'une cellule nerveuse à une autre à travers leurs connexions (synapses). L'intelligence, l'apprentissage, le comportement, les émotions et les sensations sont directement liés à l'activité des neurones et de leurs connexions. Dans une cellule nerveuse, l'absence de la protéine E6-AP ubiquitin protéin ligase diminuerait sa capacité à recevoir l'information des cellules qui l'entourent mais aussi sur celle à créer de nouvelles connexions avec d'autres cellules nerveuses.

Sur le plan génétique, tous les gènes de la région 15q11-q13, en cause dans le syndrome d'Angelman ne sont pas encore connus et les recherches se poursuivent.

Par ailleurs, on ne trouve aucune anomalie génétique chez certains patients, ce qui laisse penser que certains mécanismes sont encore inconnus.

● Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 01 56 53 81 36 (Appel non surtaxé) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

● Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et, d'autre part, par les associations de malades qui connaissent la législation et les droits.

En France, les personnes atteintes du syndrome d'Angelman bénéficient d'une prise en charge à 100 % (exonération du ticket modérateur) par la Sécurité sociale du financement des soins, des frais médicaux et des appareillages, liés à la maladie, au titre des Affections de Longue Durée (ALD).

En pratique, c'est le médecin traitant qui remplit et signe le formulaire de demande de prise en charge à 100 %, appelé protocole de soins. Un volet est adressé au médecin conseil de l'Assurance Maladie qui donne son accord pour la prise en charge à 100 % d'une partie ou de la totalité des soins. Le médecin remet ensuite (lors d'une consultation ultérieure), le volet du protocole de soin, en apportant toutes les informations utiles. Le protocole de soins est établi pour une durée déterminée fixée par le médecin conseil de l'Assurance Maladie. C'est le médecin traitant qui demande un renouvellement au terme de cette durée.

Certains frais (de déplacement pour les séances de kinésithérapie ou autres, de l'accueil en centre spécialisé, etc.) restent souvent à la charge des familles.

Comme les enfants sont en situation de handicap dans leur vie quotidienne, leurs familles

peuvent s'informer sur leurs droits et les prestations existantes auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) de leur département. Celle-ci centralise toutes les démarches liées au handicap (demande de prestations (aide humaine, aide technique, aménagement du logement et du véhicule, ...), demande relative au travail, à l'emploi et à la formation professionnelle, aides financières, ...). Elle instruit les dossiers de demande d'aide, les transmet à la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) et assure le suivi de la mise en œuvre des décisions prises. Par exemple, une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) peut être allouée ainsi qu'une prestation de compensation du handicap. Les enfants peuvent être placés dans des établissements de type institut médico-éducatif (IME) (voir le chapitre « *Vivre avec* »). Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80 % (ce qui est généralement le cas pour les personnes atteintes du syndrome d'Angelman) de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte station debout pénible peut être obtenue. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée au sein de la MDPH.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « [Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations](#) », qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

**Maladies Rares Info Services au 01 56 53 81 36
(Appel non surtaxé)**

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Anne Moncla

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs

CHU de Marseille - Hôpital de la Timone

Association Française du Syndrome d'Angelman (AFSA)



Docteur Hugues Puissant

Service de génétique
Hôtel-Dieu Nord, CHU d'Angers

Mme Dominique Mathon

Centre national de ressources pour le handicap rare *La pépinière*
Loos



Association Française des Conseillers en Génétique

