



# PLAN

---

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| <b>PLAN</b> .....                   | <b>1</b>  |
| <b>Liste des abréviations</b> ..... | <b>4</b>  |
| <b>Liste des Figures</b> .....      | <b>5</b>  |
| <b>Liste des tableaux</b> .....     | <b>8</b>  |
| <b>INTRODUCTION</b> .....           | <b>9</b>  |
| <b>OBSERVATIONS CLINIQUES</b> ..... | <b>11</b> |
| Observation 1 .....                 | 12        |
| Observation 2 .....                 | 14        |
| Observation 3 .....                 | 17        |
| Observation 4 .....                 | 19        |
| Observation 5 .....                 | 22        |
| Observation 6 .....                 | 24        |
| Observation 7 .....                 | 26        |
| Observation 8 .....                 | 28        |
| Observation 9 .....                 | 31        |
| Observation 10 .....                | 33        |
| Observation 11 .....                | 35        |
| Observation 12 .....                | 37        |
| <b>DISCUSSION</b> .....             | <b>41</b> |
| I. Historique. ....                 | 42        |

---

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| II. Epidémiologie.....              | 46        |
| III. Etude Clinique .....           | 47        |
| V. Electrophysiologie. ....         | 63        |
| VI. Diagnostics différentiels ..... | 66        |
| VII. Prise en charge .....          | 71        |
| <b>CONCLUSION.....</b>              | <b>76</b> |
| <b>RESUMES .....</b>                | <b>78</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>           | <b>82</b> |

---

## Liste des abréviations

|              |                                     |
|--------------|-------------------------------------|
| <b>S.A.</b>  | : Syndrome d'Angelman               |
| <b>UBE3A</b> | : Ubiquitine Protéin Ligase E3A     |
| <b>EEG</b>   | : Electroencéphalogramme            |
| <b>DS</b>    | : Déviations Standards              |
| <b>QI</b>    | : Quotient Intellectuel             |
| <b>BP</b>    | : Breaking Point                    |
| <b>PCR</b>   | : Polymérase Chaîne Réaction        |
| <b>ADN</b>   | : Acide désoxyribonucléique.        |
| <b>IRM</b>   | : Imagerie par Résonance magnétique |
| <b>PWS</b>   | : Prader Willis Syndrome            |
| <b>SMW</b>   | : Syndrome de Mowat–Wilson          |
| <b>CDKL5</b> | : Cyclin dependent Kinase–like 5    |
| <b>GABA</b>  | : acide gamma–aminobutyrique,       |
| <b>FOXG1</b> | :Forkhead box protein G1            |

---

## LISTE DES FIGURES

|  |    |
|--|----|
| Figure 1-2: EEG de FZ montrant une activité de base mal organisée, ralentie, particulièrement ample et symétrique avec enregistrement de longues séquences d'ondes lentes encochées très amples à 2 Hz. ....   | 16 |
| Figure 3-2: EEG de Achraf montrant une activité de fond particulièrement ample mal organisée pour l'âge avec des anomalies lentes delta à 2 Hz encochées de pointes...   | 21 |
| Figure 3: EEG de Firdaous montrant une activité de base moyennement organisée, ample et symétrique avec des figures physiologiques du sommeil non individualisés et le recueil de séquences de pointes lentes et d'ondes à 3-4 Hz.....                     | 23 |
| Figure 6-4: EEG de Sara, montrant une activité de base mal organisée, ralentie, ample et symétrique, faite d'éléments thêta à 4-5 Hz avec l'enregistrement de pointes lentes à 4 Hz sur les régions antérieures et centrales.....                          | 25 |
| Figure 5: EEG de Roumayssae montrant une activité de base mal organisée ralentie et ample avec des bouffées séquences de pointes ondes dégradées à 2 Hz prédominant sur les régions antérieures. ....  | 27 |
| Figure 9-6: EEG de Mourad montrant une activité de fond totalement désorganisée avec des anomalies continues faite de pointes ondes à 2 Hz prédominant sur les régions antérieures. ....   | 30 |
| Figure 7: EEG de Ziyad faite d'éléments thêta à 4-5 Hz, sur lesquels s'inscrivent de longues séquences d'ondes lentes encochées très amples à 2 Hz prédominant sur les régions antérieures et d'autres à type de pointes ondes postérieures à 3-4 Hz. .... | 32 |
| Figure 8: EEG de Rihab :activité mal organisée pour l'âge, ample et ralentie avec des séquences de pointes ondes dégradées à 2 Hz. ....  | 36 |

---

|  |    |
|--|----|
| Figure 9: EEG de Salah montrant les anomalies lentes à type de pointes lentes et de pointes ondes dégradées à 3–4 Hz.....  | 38 |
| Figure 10: Dr Harry Angelman (1915–1996) .....   | 42 |
| Figure 11: La région Angelman/Prader Willis sur le chromosome 15q11–13 . Les points de cassure fréquents sont représentés par les lignes en pointillés. Les gènes à empreinte paternelle sont représentés en bleu et les gènes à empreinte maternelle en rose. Ceux représentés en blanc ne sont pas connus à subir le phénomène d'empreinte génomique. La partie centromérique est responsable pour le SA soit par défaut d'empreinte génomique, disomie uniparental, délétion ou mutation isolée du gène UBE3A[9]..... | 44 |
| Figure 12 : Une présentation du chromosome 15. La région contenant le gène UBEA est soulignée en rouge. ....   | 45 |
| Figure 13: Caractéristiques faciaux d'un enfant atteint du S.A. A noter un nez pointu, hypoplasie de l'étagé moyen de la face, bouche large souriante, prognathisme et sialorrhée[2] .....   | 54 |
| Figure 14: Un garçon de 5 ans avec un test de méthylation positif pour SA avec une apparence caractéristique ; hypopigmentation occulo–cutanée, cheveux blonds et une bouche large avec dents écartées[21] .....   | 55 |
| Figure 15: Les sujets représentés ont un diagnostic du SA génétiquement confirmé. Une expression heureuse et une démarche instable accompagné des bras levés (D) sont couramment observées. Parfois, l'apparence du visage peut suggérer le diagnostic, mais généralement les traits ne sont pas distinctifs[22] .....   | 56 |

---

|  |    |
|--|----|
| Figure 16 : Quatre patients atteints du SA dans différents âges présentant des caractéristiques dysmorphiques faciales typiques: visage rond, microcéphalie et personnalité heureuse[23].  | 57 |
| Figure 17: L'organisation génomique du chromosome humain 15q11-q13. Les loci bleus sont transcrits par le père, les loci roses sont transcrits par la mère et les loci gris sont exprimés de manière biparentale. Les flèches indiquent la direction de la transcription. Les ovales noirs indiquent le centre d'impression bipartite (IC-AS, IC-PWS). Cen, centromère ; Tel, télomère ; BP1, BP2, BP3 points communs de cassure. .... | 61 |
| Figure 18: Les différents mécanismes génétiques impliqués dans survenue du syndrome d'Angelman[31] .....   | 62 |
| Figure 19: Activité rythmique persistante 3-4Hz chez un garçon âgé de 6mois ayant le SA, qui présente une délétion du chromosome 15q11-13.....   | 63 |
| Figure 20: Activité 2Hz rythmique (activité triphasique), plus prononcé dans les régions frontales, avec des complexes pointes-ondes chez un garçon de 4 ans avec le SA et présentant une délétion du chromosome 15q-13. ....  | 64 |
| Figure 21 : Complexes pointes-ondes pointues mélangées de 3-4 Hz (200microvoltes) plus marqué dans la région postérieure et accentués par la fermeture des yeux.....   | 65 |

---

## Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1: Consensus de critères diagnostiques pour le Syndrome d'Angelman<br>(Williams et al 2006)[14] ..... | 53 |
|---|----|

# INTRODUCTION

---

Le syndrome d'Angelman a été décrit pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1965 par le Dr Harry Angelman chez trois patients qui présentaient des caractéristiques physiques et comportementales identiques [1]. En effet, ces patients présentaient un retard mental sévère, des traits faciaux similaires, l'absence de parole, une démarche irrégulière et saccadée, des rires excessifs et des crises convulsives. Angelman a également rapporté des anomalies électroencéphalographiques particuliers chez tous ces patients.

Il s'agit d'une affection neurogénétique rare, qui survient de façon sporadique et dont la prévalence mondiale est estimée entre 1 / 10000 et 1 /40000 [2-4].

Le SA est dû à une anomalie génétique localisée sur le chromosome 15 maternel, dans une région appelée 15q11-q13 [5]. Quatre mécanismes génétiques ont été identifiés dans la genèse de ce syndrome : la délétion, la mutation du gène UBE3A, la disomie uniparentale d'origine paternelle et le défaut d'empreinte génomique. Cependant, dans certains cas aucune anomalie génétique n'est retrouvée.

Les anomalies EEG caractérisant le S.A peuvent être divisées en trois groupes [1]. Il s'agit de la persistance d'une activité rythmique généralisée de 4-6 Hz dépassant 200µV, une activité rythmique delta de 2-3Hz (200-500µV) et le troisième modèle EEG est formé par des pointes et ondes pointues complexes de 3-4Hz de haute amplitude dépassant 200µV.

A partir de cette étude rétrospective menée sur douze patients atteints du syndrome d'Angelman, colligés au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès entre janvier 2010 à Décembre 2017, nous allons décrire les caractéristiques cliniques, génétiques et électrophysiologiques (EEG) de cette pathologie génétique rare.

# OBSERVATIONS CLINIQUES

---

## Observation 1

**MERYEM**, est une enfant âgée de cinq ans et demi, admise à la consultation de neurologie pédiatrique pour la prise en charge d'une épilepsie et d'un retard des acquisitions psychomotrices.

C'est la deuxième d'une fratrie de trois enfants bien portants, issus d'un mariage consanguin de premier degré. Il n'y a pas eu de notion de fausse couche. La grossesse s'est déroulée normalement. L'accouchement était médicalisé, à terme, avec un cri retardé d'après les parents. La période néonatale s'est écoulée sans incidents.

Les parents rapportent que le cri était faible au cours des premiers mois. Leurs vraies inquiétudes démarrèrent à l'âge de six mois, devant la constatation d'un retard des acquisitions. À l'âge de 12 mois, elle présenta des crises généralisées, dans un contexte de fièvre à 38,5°C, suite auxquelles, elle garda un déficit de l'hémicorps droit. Les crises épileptiques survenaient, après cet épisode, à un rythme d'une crise tous les 3 à 6 mois.

Concernant son développement neurologique, l'enfant arrive à s'asseoir seule mais elle a besoin d'être tenue pour se mettre debout. Concernant le langage, elle présente un vrai retard et ne prononce que maman papa et quelques syllabes. Les parents rapportent la notion de troubles du sommeil avec des difficultés d'endormissement qui ont été constatées depuis quelques mois.

À l'examen, elle a un bon contact, souriante et elle pèse 20 kg (+1 déviation standard) avec un périmètre crânien à 50 cm (-1 déviation standard). Le faciès est discrètement dysmorphique avec une lèvre supérieure large et fine, un teint clair

---

(comme les parents). Elle présente une spasticité modérée des membres inférieurs avec un équin réductible au niveau du membre inférieur droit.

La patiente avait déjà été explorée dans un autre centre et a bénéficié des examens biologiques notamment un bilan métabolique (chromatographie des acides aminés plasmatiques, lactates, ammoniémie, pyruvate, acides gras à très longues chaînes, acide orotique) dont les résultats ne montraient pas d'anomalie.

L'électroencéphalogramme a révélé une activité de base mal organisée, ralentie et particulièrement ample avec des séquences de pointes ondes lentes 4 Hz prédominant sur les régions antérieures.

Le tableau clinique et les données électroencéphalographiques évoquent le syndrome d'Angelman, confirmé par l'étude cytogénétique par methyl PCR.

Concernant sa prise en charge médicale, l'enfant est mise sous traitement antiépileptique, d'abord sous micropakine puis sous keppra avec une bonne évolution. Elle bénéficie d'une prise en charge en kinésithérapie motrice, en psychomotricité et d'un appareillage orthopédique (orthèses cruro-pédieuse) permettant de réduire et de prévenir les rétractions tendineuses.

---

## **Observation 2**

FZ est vue la première fois à la consultation de neurologie pédiatrique à l'âge de deux ans et demi pour un retard des acquisitions et des crises épileptiques. C'est l'enfant unique de parents sans consanguinité. L'histoire périnatale est sans particularité et il n'y a pas d'antécédent familial de retard du neurodéveloppement ni d'épilepsie.

Les crises épileptiques sont des crises généralisées myocloniques, apparues la première fois à l'âge de 12 mois et qui persistaient à un rythme d'une crise par mois malgré le traitement par le Valproate de sodium.

L'enfant présente par ailleurs un retard des acquisitions avec une ébauche récente de la marche.

À l'examen, elle a un poids à 13 kg (moyenne) et un périmètre crânien à 45,5 cm (-3 déviations standard). Elle présente une dysmorphie avec un teint clair. La marche est possible, les mains tenues mais avec une ataxie. L'enfant est joviale avec des sourires faciles. Le tonus périphérique est normal et les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques. Il n'y a pas de taches cutanées mais on note une xérose cutanée. Le reste l'examen somatique est normal.

Devant le retard des acquisitions, l'épilepsie, le teint clair, la microcéphalie, on évoque essentiellement deux diagnostics : la phénylcétonurie et le syndrome d'Angelman.

L'électroencéphalogramme, réalisé devant l'épilepsie sévère, révèle une activité de base mal organisée, ralentie, particulièrement ample et symétrique. Elle est faite d'éléments thêta à 4-5 Hz avec enregistrement de longues séquences d'ondes lentes encochées très amples à 2 Hz prédominant sur les régions antérieures et d'autres à

---

type de pointes ondes postérieures à 3–4 Hz Figure 1. Ces anomalies sont très évocatrices d'un syndrome d'Angelman d'où la demande l'étude cytogénétique.

Le résultat a révélé une contribution uniparentale au niveau de la région 15q11–q13 avec absence de l'allèle maternel.

Pour juguler les crises épileptiques on a dû mettre l'enfant sous Valproate de sodium associé au Clobazam et au Levetiracetam. Ce dernier antiépileptique a été administré pendant une durée limitée avec une bonne évolution.

À cinq ans, la marche est stable, franchement ataxique, le langage est presque absent et on voit apparaître les troubles du sommeil avec une agitation extrême ayant motivé la mise sous neuroleptique et mélatonine.



**Figure 1-2: EEG de FZ montrant une activité de base mal organisée, ralentie, particulièrement ample et symétrique avec enregistrement de longues séquences d'ondes lentes encochées très amples à 2 Hz.**

---

### **Observation 3**

Laila, 2 ans et demi, est reçue à la consultation de neurologie pédiatrique pour un retard de développement. C'est le premier enfant d'un couple non consanguin. La grossesse s'est déroulée normalement et l'accouchement a été médicalisé avec un doute sur un retard de cri. La période néonatale s'est passée sans incidents. L'enfant présente un retard des acquisitions constaté dès les premiers mois avec la position assise acquise au-delà de 12 mois. L'enfant présente bien un déficit de l'interaction sociale avec un langage absent et des traits autistiques avec un certain repli et des intérêts restreints. Elle semble bien entendre mais n'arrive pas pointer du doigt et elle utilise plutôt la main de la mère pour pointer. L'enfant ne présente pas de crises épileptiques et il n'y a pas d'antécédent familial d'épilepsie.

À l'examen, elle pèse 11 kilos (-1DS), et a un périmètre crânien à 47 cm (-2 DS), et la taille est à 88 cm (-1DS). Elle présente un strabisme convergent, une dysmorphie avec un teint plus clair que le reste de la famille.

Elle présente une hypotonie de l'axe avec une position debout encore impossible et une ataxie du tronc. Le tonus périphérique est normal et les réflexes ostéotendineux sont présents. Le reste de l'examen somatique sans particularité.

Il s'agit donc d'un retard des acquisitions avec des traits autistiques, une ataxie axiale et une microcéphalie. On décide de réaliser dans un premier temps un électroencéphalogramme et une TDM cérébrale. La TDM cérébrale est revenue normale et l'électroencéphalogramme a montré des anomalies en faveur du syndrome d'Angelman.

L'étude cytogénétique réalisée par FISH révèle une délétion dans la région 15q11-13, confirmant le diagnostic.

Dix-huit mois après le diagnostic, on voit apparaître des crises épileptiques, sous forme d'un orage épileptique avec des crises fréquentes, myocloniques généralisées. Elle est mise sous Valproate de sodium associé ensuite au Clobazam avec une bonne évolution.

Des troubles de sommeil avec une agitation sont apparus à ce moment-là amenant à prescrire la Risperdone et la Mélatonine.

---

## **Observation 4**

Achraf est vu la première fois à l'âge de 26 mois pour des crises épileptiques et un retard des acquisitions psychomotrices. C'est le cadet d'une fratrie de trois enfants, sans notion de consanguinité. L'histoire périnatale est sans particularité. Les premières crises sont apparues à l'âge 18 mois pendant le sommeil. Il a été mis sous Dépakine avec une bonne évolution mais il a gardé un sommeil agité. Concernant les acquisitions neurologiques, il tient ainsi mais ne marche pas encore tout seul. Il peut faire quelques pas en s'appuyant aux meubles. Il est de caractère joyeux avec des rires fréquents.

À l'examen clinique, il pèse 11 kg (-1 déviation standard) et présente un périmètre crânien à 47 cm (-2 déviations standard), le tonus axial et périphérique sont normaux, les réflexes ostéotendineux sont bien présents et symétriques. Le contact oculaire est satisfaisant. Le faciès est discrètement dysmorphique avec une lèvre supérieure très fine, un occiput plat et une clinodactylie du cinquième doigt. Le teint n'est pas particulièrement clair. On note durant l'examen, quelques myoclonies distales essentiellement au niveau des mains. Le reste de l'examen somatique est normal.

L'électroencéphalogramme réalisé à ce moment, révèle une activité de fond particulièrement ample mal organisée pour l'âge avec recueil de séquences d'ondes lentes delta à 2 Hz encochées de pointes et prédominant sur les régions antérieures Figure 3-2 faisant suspecter un syndrome d'Angelman ou une autre anomalie chromosomique.

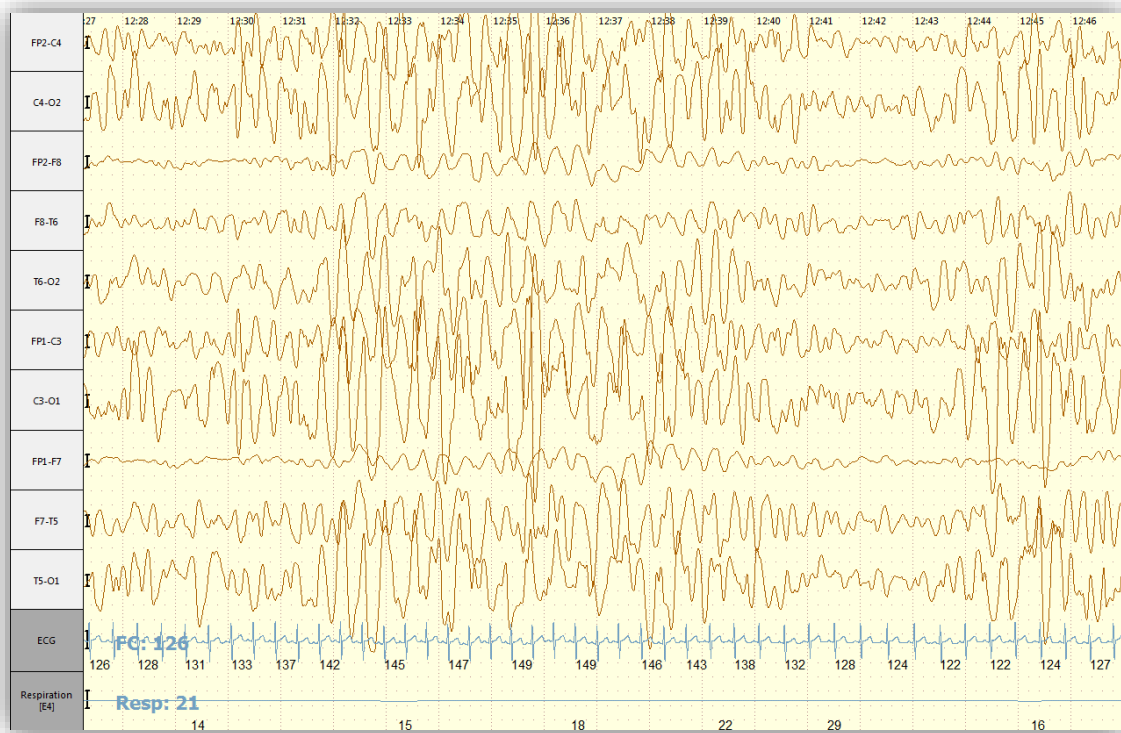
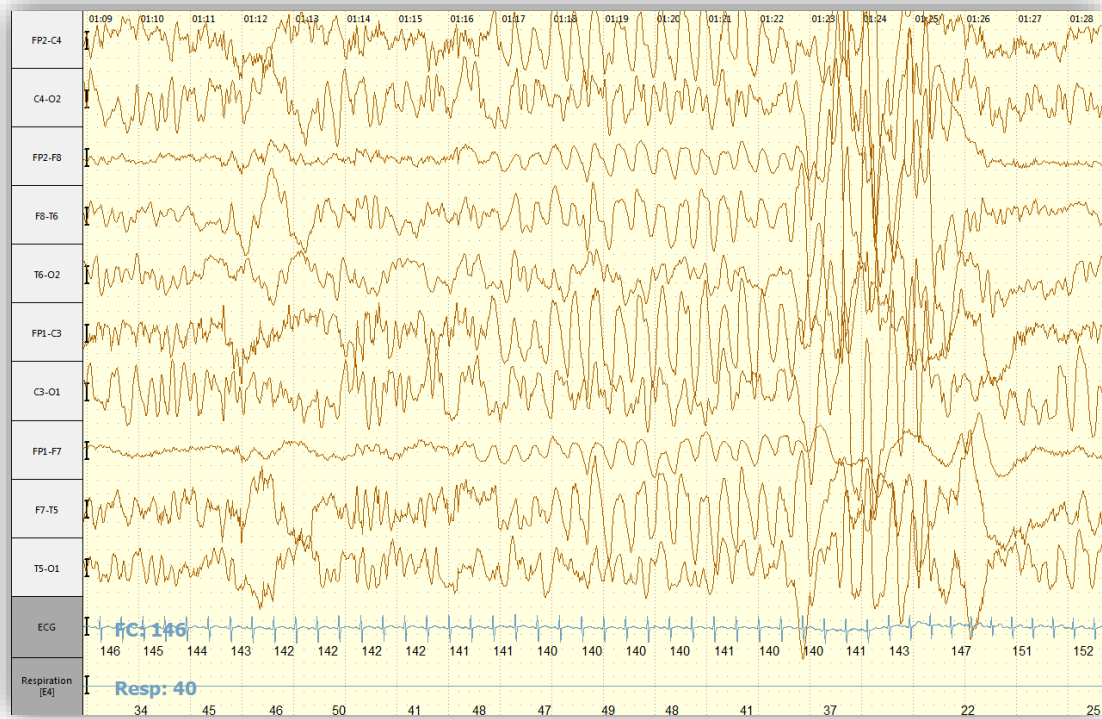
L'étude cytogénétique par FISH révèle une délétion de 50 noyaux au niveau de la région centromérique du chromosome 15.

À l'âge de quatre ans, les crises épileptiques sont devenues très fréquentes pluri quotidiennes avec survenue d'un état de mal épileptique ayant motivé son hospitalisation aux urgences pédiatriques. On a décidé alors de le mettre sous Levetiracetam avec une bonne évolution.

À partir de cette date, sont apparues les troubles du sommeil motivant la prescription de la Mélatonine.

Cet enfant bénéficie donc d'un traitement médical et d'une prise en charge comportementale avec des séances de psychomotricité et d'orthophonie. Il est particulièrement calme et il ne présente pas d'accès d'agitation pouvant indiquer la mise sous neuroleptiques.

génétiques et électrophysiologiques



**Figure 3-2: EEG d'Achraf montrant une activité de fond particulièrement ample mal organisée pour l'âge avec des anomalies lentes delta à 2 Hz encochées de pointes.**

---

## **Observation 5**

Firdaous est âgée de 14 mois lors de la première consultation. Elle présente comme motif de consultation, un retard des acquisitions psychomotrices. C'est le premier enfant d'un couple sans consanguinité avec la notion de quatre fausses couches préalables. La grossesse a été menée à terme et l'accouchement s'est déroulé normalement sans incident avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. La période néonatale s'est déroulée également sans aucun problème.

À l'examen, l'enfant présente une hypotonie axiale et périphérique avec des réflexes ostéo-tendineux présents et symétriques, un teint clair, un contact oculaire faible. On remarque au cours de l'examen quelques myoclonies distales.

Le poids est à 9 kg et demis (-0,5 déviation standard) et le périmètre crânien est à 43 cm (-2,5 déviations standard). Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie, ni de lésions cutanées. L'examen cardio-vasculaire est sans particularité.

Nous sommes donc devant un tableau de retard global des acquisitions avec une hypotonie et une microcéphalie.

Une imagerie cérébrale est demandée ainsi qu'un électroencéphalogramme. L'I.R.M. cérébrale est revenue sans anomalies quant à l'encéphalogramme, il a révélé une activité de base moyennement organisée, particulièrement ample et symétrique avec des figures physiologiques du sommeil non individualisé et le recueil de séquences de pointes lentes et d'ondes aiguës postérieures à 4 Hz (Figure 3). Cet aspect est très en faveur d'un syndrome d'Angelman.

Le résultat de l'étude génétique a révélé une contribution uniparentale au niveau de la région 15q11-q13 avec absence de l'allèle maternel.

À l'âge de quatre ans, la marche est à peine ébauchée avec un valgus accentué des pieds. Les troubles du sommeil sont apparus à ce moment-là d'où la prescription de mélatonine.

Elle bénéficie d'une prise en charge en psychomotricité en kiné motrice. Des orthèses de marche anti valgus sont confectionnés pour notre patiente.



**Figure 3: EEG de Firdaous montrant une activité de base moyennement organisée, ample et symétrique avec des figures physiologiques du sommeil non individualisés et le recueil de séquences de pointes lentes et d'ondes à 3–4 Hz.**

---

## **Observation 6**

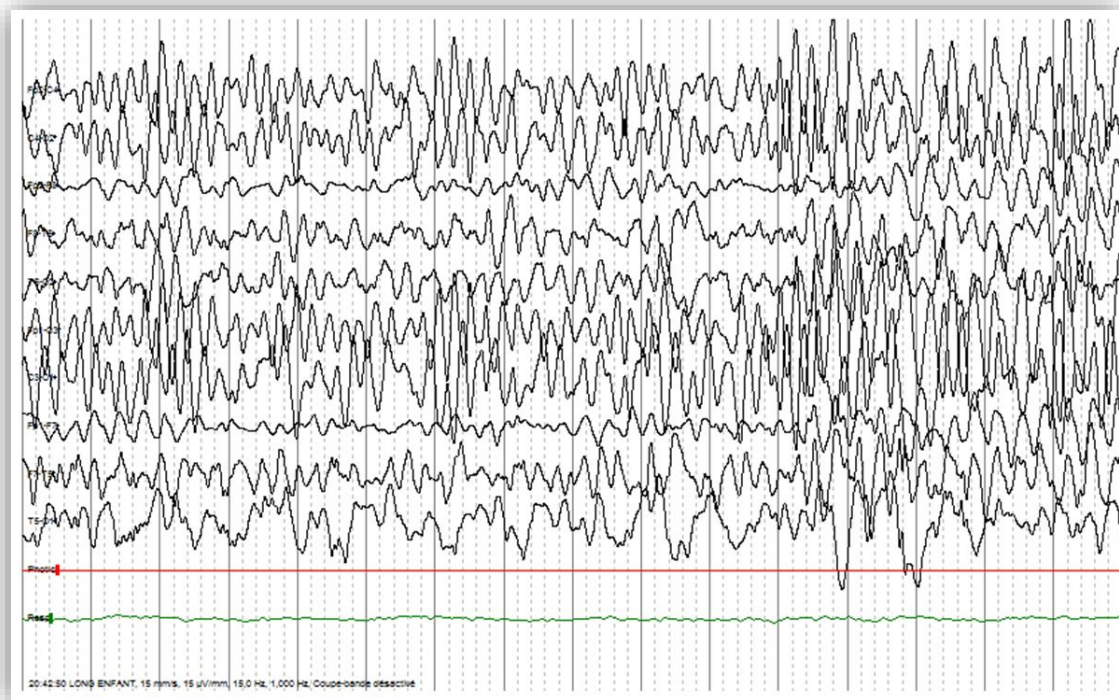
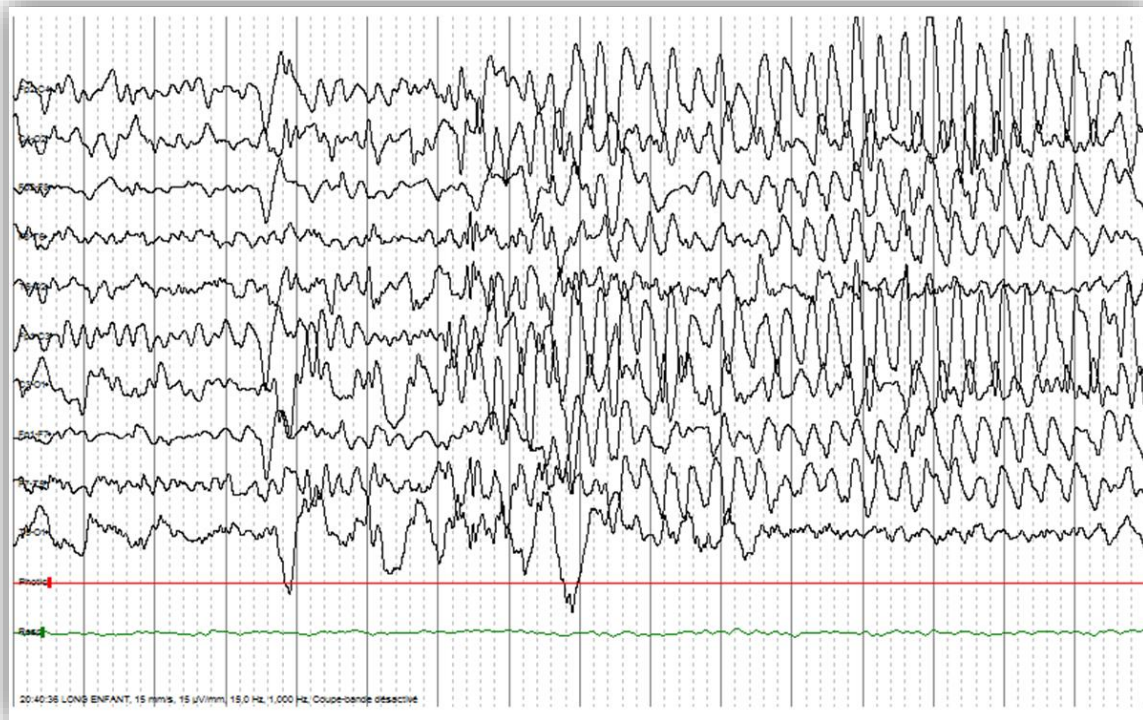
Sara, âgée de 16 mois, est admise pour l'exploration d'un retard des acquisitions psychomotrices.

C'est la cadette d'une fratrie de deux enfants, sans notion de consanguinité parentale. L'histoire périnatale est sans particularité. L'enfant a présenté un retard des acquisitions dès le début avec une position assise stable acquise vers l'âge de 14 mois. La patiente ne présente pas de crises épileptiques.

À l'examen, le bébé est très jovial avec des rires aux éclats, le contact est bon. Elle présente un teint clair avec des yeux bleus. Le tonus axial est satisfaisant et le tonus périphérique est normal. Le poids est à 11 kg (moyenne), le périmètre crânien à 44,5 cm (-2,5 DS).

Le syndrome d'Angelman est évoqué devant cet aspect de bébé jovial avec le teint clair et le retard des acquisitions en l'absence de signes neurologiques. On décide alors de réaliser un électroencéphalogramme qui révèle une activité de base mal organisée, ralentie, particulièrement ample et symétrique, faite d'éléments thêta à 4-5 Hz avec l'enregistrement de pointes lentes à 4 Hz sur les régions antérieures et de brèves bouffées de pointes ondes généralisées à 2 Hz (Figure 6-4).

Une étude cytogénétique est demandée dans ce sens, confirmant le syndrome d'Angelman en montrant une contribution monoparentale au niveau de la région 15 q11-q 13 avec absence de l'allèle maternel.



**Figure 6-4: EEG de Sara, montrant une activité de base mal organisée, ralentie, ample et symétrique, faite d'éléments thêta à 4-5 Hz avec l'enregistrement de pointes lentes à 4 Hz sur les régions antérieures et centrales.**

---

## **Observation 7**

Roumayssae, âgée actuellement de 19 mois, est vue à la consultation de neurologie pédiatrique, la première fois à l'âge de neuf mois pour des crises convulsives. C'est le deuxième enfant d'un couple non consanguin. Elle a un frère âgé de sept ans bien portant.

La grossesse s'est déroulée normalement et la naissance est survenue à terme, avec une notion de souffrance néonatale sur un circulaire du cordon ce qui a entraîné une hospitalisation pendant deux jours, durant lesquels, la patiente avait présenté des crises convulsives. La patiente a un retard du neuro-développement. Elle ne tient pas encore assise mais elle arrive à attraper les objets et se retourne.

Concernant son épilepsie, après les crises néonatales, l'enfant a commencé à présenter vers l'âge de huit mois, des crises épileptiques focales avec révulsion oculaire et déviation du regard et parfois des spasmes en flexion. Les crises sont brèves mais assez fréquentes.

Les parents rapportent l'apparition depuis quatre mois des troubles du sommeil avec des difficultés d'endormissement et une inversion du cycle circadien.

À l'examen, elle présente une hypotonie axiale avec un tonus périphérique normal. Les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques. Le contact est bon. Le teint est clair par rapport aux membres de la famille. Le poids est à 10,5 kg (moyenne) et le périmètre crânien et à 43,5 cm (-2 DS).

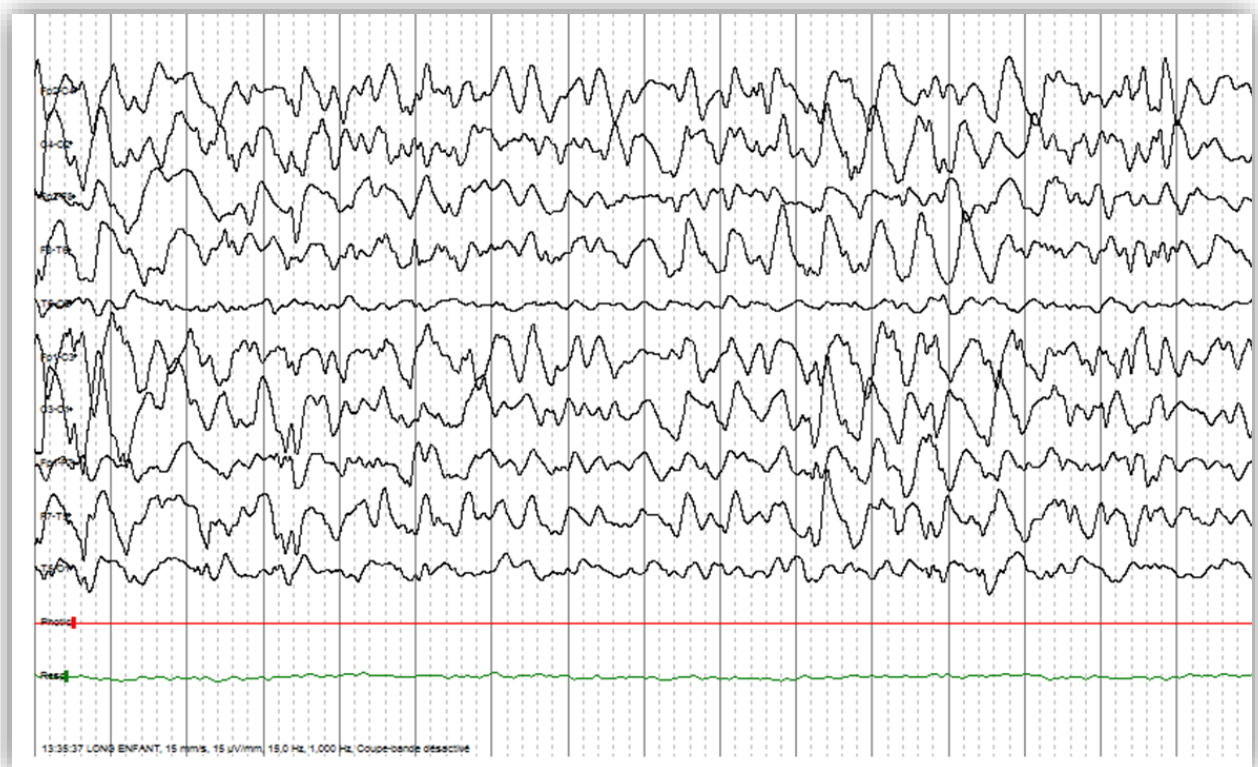
La patiente présente donc un tableau clinique associant une épilepsie, un retard des acquisitions, des troubles du sommeil et une microcéphalie pouvant faire évoquer une maladie métabolique telle la phénylcétonurie ou une anomalie chromosomique.

L'IRM. cérébrale demandée est revenue sans anomalies.

L'électroencéphalogramme a montré une activité de base mal organisée ralentie et ample pour l'âge avec l'observation de longues séquences de pointes ondes dégradées à 2 Hz prédominant sur les régions antérieures (Figure 5).

La patiente a été mise sous Valproate de sodium puis on a associé du Levetiracetam et du Clobazam avec une amélioration clinique et une diminution du nombre des crises. Sur l'électroencéphalogramme du contrôle, les anomalies persistent malgré l'amélioration clinique faisant évoquer un syndrome d'Angelman.

Une étude cytogénétique est demandée dans ce sens, révélant une contribution monoparentale de la région 15q11-q13 avec absence de l'allèle maternel.



**Figure 5: EEG de Roumayssae montrant une activité de base mal organisée ralentie et ample avec des bouffées séquences de pointes ondes dégradées à 2 Hz prédominant sur les régions antérieures.**

---

## **Observation 8**

Mourad, âgé actuellement de 11 ans, est suivi à la consultation de neurologie pédiatrique depuis l'âge de 16 mois. Il a été vu d'abord la première fois pour un retard global des acquisitions psychomotrices avec apparition ultérieure de crises épileptiques.

C'est le cadet d'une fratrie de trois enfants, avec deux sœurs bien portantes, absence de consanguinité.

Concernant le développement psychomoteur, il a tenu ainsi au-delà de l'âge de 12 mois et la marche a été acquise juste avant l'âge de trois ans. La marche a toujours été ataxique. Quant au langage, il est quasi absent, il ne prononce que de rares syllabes. Les premières crises sont apparues à l'âge de deux ans et demi. Les crises sont généralisées, myocloniques, elles ne sont pas fréquentes et ne surviennent qu'à l'arrêt intempestif des antiépileptiques.

Les troubles du sommeil sont apparus à l'âge de trois ans et demi avec des difficultés importantes d'endormissement, des réveils fréquents et ensuite une inversion du rythme circadien. Depuis trois ans, l'enfant dort beaucoup mieux et arrive à compléter ses nuits de sommeil.

L'imagerie cérébrale n'a pas montré d'anomalies (TDM et I.R.M. cérébrale). L'électroencéphalogramme a révélé initialement une activité de fond totalement désorganisée avec des anomalies continues faite de pointes ondes à 2 Hz prédominant sur les régions antérieures (Figure 9-6).

L'enfant n'avait pas bénéficié d'investigations poussées vu le manque de moyens et la non disponibilité du bilan métabolique au CHU. Par contre le caryotype n'avait pas révélé d'anomalies. Une étude génétique par méthylation du chromosome 15,

demandée récemment, a pu mettre en évidence la présence unique d'allèle paternel au niveau du locus 15q11-q13, confirmant le syndrome d'Angelman.

L'enfant bénéficie actuellement d'une prise en charge en rééducation motrice et en psychomotricité et d'un traitement antiépileptique à base de Valproate de sodium seul. La dernière crise épileptique remonte à plus de deux ans.



**Figure 9-6: EEG de Mourad montrant une activité de fond totalement désorganisée avec des anomalies continues faite de pointes ondes à 2 Hz prédominant sur les régions antérieures.**

---

## **Observation 9**

Ziyad est vu à l'âge de 10 mois pour un retard des acquisitions psychomotrices.

C'est le cadet d'une fratrie de trois enfants, sans notion de consanguinité parentale.

Histoire périnatale et sans particularité. L'enfant présente un retard d'acquisition et depuis le début. Il n'y a pas de notion d'épilepsie à cet âge-là.

À l'examen il pèse 8 kg, pour une taille à 69 cm et un périmètre crânien 43,5 cm (-2DS).

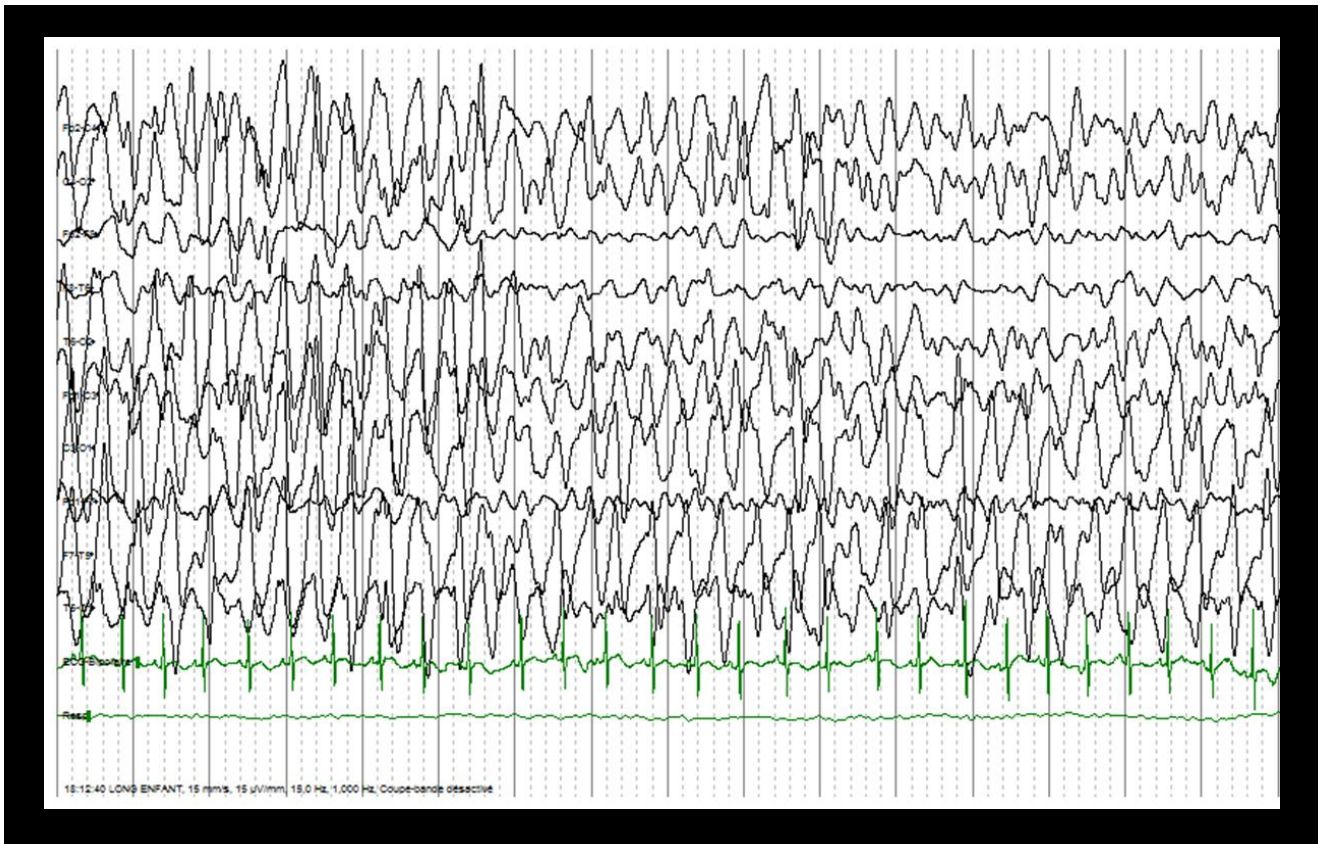
L'enfant ne tient pas ainsi mais il a un assez bon tonus axial périphérique. Il est très joyeux avec un contact facile. Les réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques. L'examen somatique sans anomalies.

Devant le retard des acquisitions, la microcéphalie et le caractère joyeux du nourrisson, on évoque dès la première consultation syndrome d'Angelman. On demande dans ce sens un électroencéphalogramme et l'étude cytogénétique.

Le tracé d'EEG révèle une activité de base mal organisée, ralentie, particulièrement ample et symétrique. Elle est faite d'éléments thêta à 4-5 Hz, sur lesquels s'inscrivent de longues séquences d'ondes lentes encochées très amples à 2 Hz prédominant sur les régions antérieures et d'autres à type de pointes ondes postérieures à 3-4 Hz (Figure 7).

L'étude génétique confirme le syndrome d'Angelman en montrant la contribution uniparentale de la région 15q11-q13.

Des crises épileptiques sont apparues ultérieurement impliquant la mise en place d'un traitement antiépileptique. À l'âge de quatre ans, l'enfant est hospitalisé pour un état de mal épileptique dont l'évolution a été malheureusement fatale.



**Figure 7: EEG de Ziyad faite d'éléments thêta à 4-5 Hz, sur lesquels s'inscrivent de longues séquences d'ondes lentes encochées très amples à 2 Hz prédominant sur les régions antérieures et d'autres à type de pointes ondes postérieures à 3-4 Hz.**

---

## **Observation 10**

Malak, âgée de trois ans et cinq mois, est admise pour une épilepsie et un retard du développement neurologique. C'est la cadette d'une fratrie de trois enfants, sans notion de consanguinité. La grossesse est déroulée normalement et l'accouchement est survenu à domicile avec un doute sur une souffrance néonatale sur un circulaire du cordon. Il n'y a pas eu d'hospitalisation néonatale.

L'enfant présente un retard des acquisitions avec la marche acquise vers l'âge de deux ans et demi. Concernant les crises épileptiques. Les premières crises sont apparues vers l'âge de deux ans sous forme de spasmes en flexion puis sous forme de crise généralisée. Les parents rapportent l'apparition récente de troubles de comportement avec une irritabilité excessive et des troubles du sommeil avec un endormissement difficile.

L'examen note une marche ataxique avec un contact oculaire médiocre, une dysmorphie rappelant le syndrome d'Angelman, une microcéphalie et une spasticité modérée des membres inférieurs.

I.R.M. cérébrale est sans anomalies. Les examens biologiques de biochimie métabolique (chromatographie des acides aminés, lactates hémi, ammoniémie) et les sérologies virales sont revenus négatifs. L'électroencéphalogramme montre une activité de base mal organisée ample et ralentie avec des anomalies lentes rythmiques à 2 Hz.

L'étude génétique confirme le syndrome d'Angelman en montrant la contribution uniparentale de la région 15q11-q13.

La patiente est mise sous traitement antiépileptique (Valproate de sodium), un traitement myorelaxant (Baclofène) et hypnotique (Mélatonine). Elle bénéficie d'une

---

prise en charge en rééducation motrice et en psychomotricité. Un appareillage adapté, sous forme d'orthèse suropédieuses, est confectionné pour faciliter la marche.

---

## **Observation 11**

Rihab est un nourrisson, âgé de deux ans et demi, qui se présente à la consultation de neurologie pédiatrique pour la suspicion d'un tableau de paralysie cérébrale.

C'est la cadette d'une fratrie de deux enfants nés d'un mariage consanguin de troisième degré.

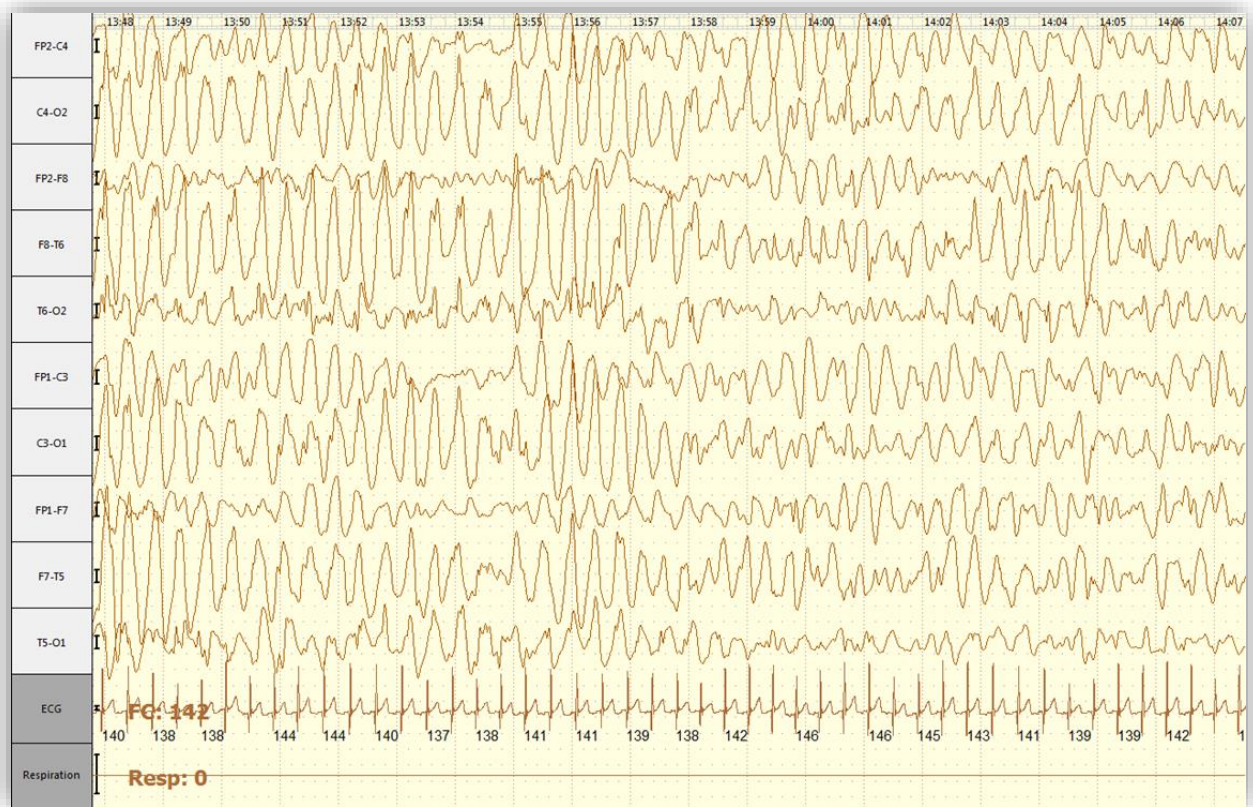
La grossesse était suivie au centre de santé avec notion de mettre rager du premier trimestre. L'accouchement se déroula à terme par voie basse, médicalisé avec notion de souffrance néonatale mais sans hospitalisation.

La petite présente un retard des acquisitions avec une position assise qui n'est pas encore acquise et un retard du langage. Elle ne présente pas de crises épileptiques mais les parents rapportent la survenue de crises d'agitation avec stéréotypies manuelles.

À l'examen clinique, elle pèse 8 kg (-3DS), à un périmètre crânien à 44 cm (-2.5DS) et une taille à 78 cm (-2DS). Elle présente une hypotonie axiale et un tonus périphérique normal. Le contact oculaire est assez satisfaisant. On ne note pas, à l'examen, de myoclonies.

Sur l'électroencéphalogramme, demandé devant le retard des acquisitions, on relève une activité mal organisée pour l'âge, ample et ralentie avec des séquences de pointes ondes dégradées à 2 Hz (Figure 8).

Ces données électrophysiologiques nous ont fait suspecter un syndrome d'Angelman d'où la demande de l'étude génétique par méthylation. Cette dernière a bien confirmé le diagnostic en révélant une contribution uniparentale au niveau de la région 15q11-q13 avec absence de l'allèle maternel.



**Figure 8: EEG de Rihab : activité mal organisée pour l'âge, ample et ralentie avec des séquences de pointes ondes dégradées à 2 Hz.**

---

## **Observation 12**

Salah est un patient de 19 ans qui a été suivi à la consultation de neurologie pédiatrique depuis l'âge de six ans pour un retard des acquisitions et une épilepsie.

C'est le troisième d'une fratrie de cinq enfants, sans notion de consanguinité parentale, une sœur plus âgée présente également un retard des acquisitions et un retard de croissance avec un tableau de déficience mentale et une dysmorphie. La sœur a présenté un retard du langage mais le langage est plus ou moins développé et elle ne présente pas de crises épileptiques.

L'histoire périnatale ne présente pas d'incidents particuliers. L'enfant a présente un retard des acquisitions dès le début avec une marche acquise au-delà de l'âge de trois ans et une absence de l'acquisition du langage.

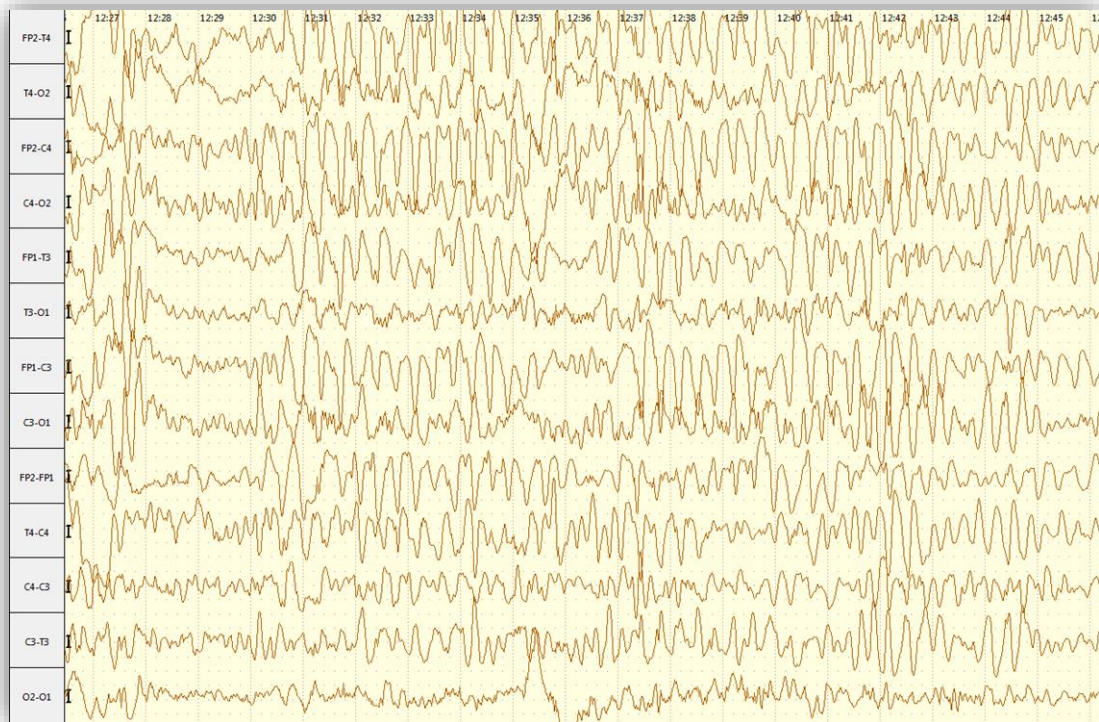
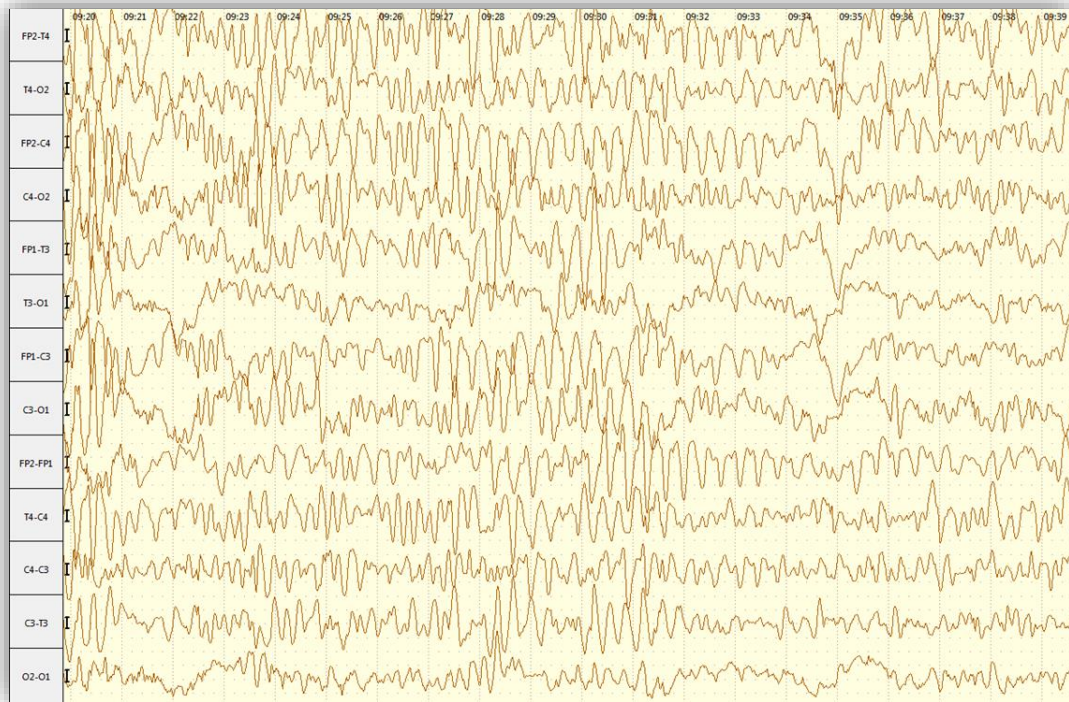
Les crises épileptiques sont des crises généralisées myocloniques, plus fréquentes, jugulées sous Valproate de sodium et Clobazam.

Les troubles du sommeil sont apparus vers l'âge de 4 ans ainsi qu'une agitation et des stéréotypies incitant à le mettre sous neuroleptiques. À l'examen, le patient présente un teint clair et des yeux clairs avec une dysmorphie nette, une microcéphalie, un occiput plat et une marche ataxie, un comportement joyeux.

Le syndrome d'Angelman a été évoqué dès la première consultation mais cela n'a pas été affirmé faute de moyens. L'électroencéphalogramme a bien montré une activité mal organisée ralentie avec des bouffées de pointes lentes et pointes ondes dégradées à 3-4 Hz (Figure 9).

L'étude génétique n'a été possible que récemment montrant une délétion de la région 15q11-13.

génétiques et électrophysiologiques



**Figure 9: EEG de Salah montrant les anomalies lentes à type de pointes lentes et de pointes ondes dégradées à 3-4 Hz.**

---

## En résumé :

L'âge de nos patients va de 10 mois à 5 ans et demi, la majorité est vue entre 18 mois et 3 ans. Il s'agit de quatre garçons et huit filles.

Le motif essentiel de consultation est le retard des acquisitions psychomotrices. L'âge de la marche se situe essentiellement entre 2 ans et demi et 3 ans et demi, deux patients ont marché au-delà de ce délai. Une patiente n'a jamais acquis la marche à cause d'une complication d'un état de mal épileptique.

À l'examen clinique, une dysmorphie caractéristique est notée chez 8 patients. Elle a été difficilement observable chez les autres à cause de leur jeune âge.

Le teint clair est chez 10 enfants et le caractère joyeux est noté chez huit enfants.

La microcéphalie est presque constante. Une seule patiente avait un périmètre crânien à moins 1 DS, le périmètre crânien des parents était à plus 2DS.

Les crises épileptiques sont fréquentes et concernent 9 de nos patients. Les crises sont apparues entre la période néonatale et l'âge de quatre ans.

Il s'agit essentiellement de crises généralisées myocloniques. Deux de nos patients ont été traité pour un syndrome de West au cours des deux premières années. Les crises focales sont notées uniquement chez un seul enfant.

Les crises ont été facilement jugulées par une monothérapie chez quatre patients. En revanche, une polythérapie a été utilisée chez les autres avec de bons résultats après l'association de Levetiracetam.

Les troubles du sommeil sont notés chez 10 enfants et surviennent souvent au-delà de l'âge de 2 ans et demi- 3 ans. Les deux patients qui n'ont pas de troubles de sommeil sont âgés de moins de deux ans et demi.

La mélatonine semble bien atténuer ces troubles, elle est prescrite pour 6 patients.

Un traitement neuroleptique a été donné à trois patients devant l'apparition d'une agitation avec accentuation des stéréotypies.

# DISCUSSION

## I. Historique.



Figure 10: Dr Harry Angelman (1915–1996)

En 1965, le Docteur Harry Angelman (Figure 10) un pédiatre britannique, a constaté des similitudes physiques et comportementales chez trois enfants qu'il a suivi dans son service [1]. Il a constaté que tous ces patients avaient un retard mental sévère, des traits faciaux similaires, l'absence du langage, une démarche irrégulière et saccadée, des rires excessifs et des crises convulsives. Ces enfants avaient également un EEG anormal. Il a appelé ce syndrome « Puppet children » (enfants marionnettes). Ce nom n'a pas plu aux parents mais il a permis cependant, à regrouper les trois enfants sous un seul syndrome[6]. Bower et Jeavons (1967) ont donné le nom de « Happy puppet syndrome »[7] (syndrome du pantin hilaire ou syndrome de la marionnette joyeuse » pour désigner la maladie qu'ils ont observée chez 2 patients présentant les aspects cliniques similaires aux patients du Dr. Angelman. En 1982, ce nom fut changé en « syndrome d'Angelman ».

L'intérêt scientifique pour ce syndrome a rebondi en 1987, avec la découverte d'une anomalie chromosomique : une délétion de la région 15q11-q13, (identique à celle déjà retrouvée dans un autre syndrome cliniquement très différent : le syndrome de Prader-Willi) (Figure 11 ; Figure 12). L'identification de particularités dans l'EEG a facilité nettement le diagnostic[5].

En 1989, la constatation d'une origine parentale différente du chromosome 15 délété (paternelle pour le syndrome de Prader-Willi et maternelle pour le syndrome d'Angelman), a permis de révéler le phénomène d'empreinte parentale, mécanisme jusque-là inconnu en pathologie humaine.

En 1991, les chercheurs ont découvert que le SA peut être causé par deux copies du chromosome 15 paternel. Ça a été suivi par la découverte des anomalies de la région de régulation (centre d'empreinte génomique) comme un autre mécanisme

causal de la pathologie en 1993[8].

C'est en 1997 que des chercheurs Américains ont isolé le gène impliqué dans le SA: Le gène UBE3A qui encode la protéine E6-AP ubiquitine ligase ; c'est la déficience de cette protéine qui est la cause directe du syndrome d'Angelman, bien qu'à l'heure actuelle on ne sache pas complètement expliquer le processus. Cette découverte a conduit au développement de modèles animaux et à la recherche neuroscientifique catalysée sur UBE3A et son rôle dans le développement neuronal.

En 1998, un modèle de souris avec ces gènes manquants a été élaboré et cette souris a présenté un profil semblable au profil du syndrome d'Angelman.



**Figure 11: La région Angelman/Prader Willis sur le chromosome 15q11-13.**

Les points de cassure fréquents sont représentés par les lignes en pointillés. Les gènes à empreinte paternelle sont représentés en bleu et les gènes à empreinte maternelle en rose. Ceux représentés en blanc ne sont pas connus à subir le phénomène d'empreinte génomique. La partie centromérique est responsable pour le SA soit par défaut d'empreinte génomique, disomie uniparental, délétion ou mutation isolée du gène UBE3A[9].

## Chromosome 15

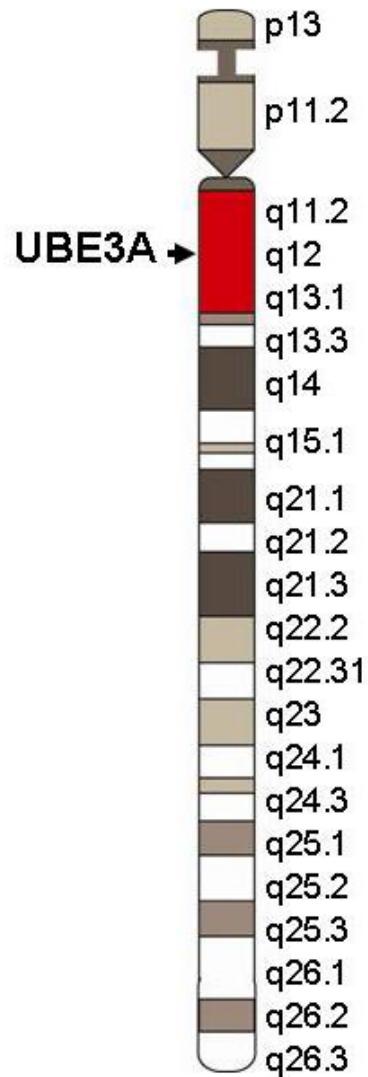


Figure 12 : Une présentation du chromosome 15. La région contenant le gène UBEA est soulignée en rouge.

## II. Epidémiologie

Initialement, le SA a été considéré comme une pathologie rare. Cependant, avec la possibilité du diagnostic génétique et moléculaire dans les années qui ont suivi, un nombre croissant des cas a été rapporté. La prévalence mondiale est estimée entre 1 / 10000 et 1 / 40000[2,4] avec une incidence de 1 / 20000[10].

Il s'agit d'une pathologie qui touche les deux sexes. On ne reconnaît pas actuellement de prévalence selon le sexe ni la race. Le retard du développement psychomoteur dans le SA se révèle vers l'âge de 6 à 12 mois, mais le diagnostic clinique est généralement posé entre 1 et 4 ans [11].

Les personnes atteintes du SA ont une espérance de vie comparable à la population générale. Un traitement médical pour les convulsions combiné à des thérapies physiques, communicatives et comportementales permettent d'améliorer leur qualité de vie [11].

On ne connaît pas avec précision la prévalence du SA au Maroc.

---

### III. Etude Clinique

Les patients rapportés par Dr Angelman avaient tous des troubles graves de l'apprentissage, des crises d'épilepsie, une ataxie, l'absence de langage et des traits faciaux dysmorphiques (menton proéminent, des yeux profonds, bouche large, langue saillante et microcéphalie avec un occiput plat). Ils étaient hypopigmentés avec les cheveux blonds et les yeux bleus. Bien que beaucoup de patients atteints de SA présentent ces caractéristiques, le tableau clinique du syndrome est aujourd'hui plus large. En effet, de nombreux patients sont normopigmentés et certains ont un périmètre crânien normal. Les crises convulsives ne sont pas présentes dans tous les cas et certains sont capables de parler, mais le langage reste rudimentaire. Certains patients peuvent ne pas avoir les faciès dysmorphiques et l'ataxie peut être légère. Les caractéristiques comportementales observées dans le S.A semblent être les aspects cliniques les plus constants [9].

#### Histoire naturelle.

La grossesse et l'accouchement se déroulent généralement sans incident mais les bébés ont tendance à peser entre 200 et 300 g de moins que leurs frères en moyenne. Le périmètre crânien est souvent normal et sans dysmorphie faciale. Ils ont des problèmes d'alimentation. Les mouvements saccadés deviennent apparents au cours des premiers mois et le retard moteur est évident vers l'âge de 9 mois. Les crises convulsives commencent vers 2 ans et persistent jusqu'à 7 à 8 ans où ils diminuent en fréquence et peuvent cesser complètement. L'hyperactivité et les troubles du sommeil, fréquents dans l'enfance, s'améliorent avec l'âge. Les traits du visage ne sont généralement pas apparents pendant la petite enfance mais deviennent évident au cours des cinq premières années de la vie. Bien que l'expression verbale ne se

---

développe pas (beaucoup de patients prononcent un ou deux mots), ces patients peuvent avoir une compréhension des phrases simples[10] [12]. Les Variations cliniques sont en fonction de l'anomalie génétique : les cas avec délétion sont les plus sévères[13].

### **Les critères cliniques du SA**

La conférence du syndrome d'Angelman 2005 a établi des critères cliniques pour le diagnostic du syndrome d'Angelman[14] (Tableau 1). Ces critères sont les suivants :

#### **Caractéristiques cliniques constants (rencontré dans 100% des cas)**

##### **I. Retard du développement psychomoteur avec une déficience intellectuelle sévère.**

La déficience intellectuelle est précoce et non évolutive. Le QI est toujours inférieur à 50 et souvent proche de 30[15].

##### **II. L'absence quasi-totale de langage.**

L'absence quasi-totale de langage est un des critères les plus visibles chez les patients atteints du SA. Le langage, sur le versant réceptif, est nettement plus développé que sur le plan expressif. La communication s'améliore avec l'âge en fonction de l'augmentation de la capacité de concentration. Les difficultés de communication peuvent en revanche entraîner des frustrations engendrant des comportements-défis.

##### **III. Troubles de mouvements (ataxie et tremblements)**

L'ataxie correspond à un trouble de la coordination des mouvements avec apparition de mouvements involontaires irréguliers surtout dans des périodes de concentration ou d'émotion. Dans le cadre du SA, l'ataxie entraîne une raideur à la marche, des jambes raides, une démarche ralentie associée à des mouvements

---

incoordonnés des membres supérieurs et une flexion des poignets Figure 15(D).  
L'ataxie gêne donc la marche, la préhension et l'alimentation.

#### **IV. Phénotype comportemental.**

Le phénotype comportemental caractéristique (behavioral uniqueness) fait partie des critères constants. Il est considéré comme étant sans doute le meilleur marqueur diagnostique du syndrome[13,14] : rire fréquent et facilement provoqué, présent depuis les premières semaines de vie, comportement joyeux, hyperexcitabilité et hyperactivité avec des battements des bras levés (Figure 13;Figure 14;Figure 15;Figure 16)(les premiers auteurs évoquaient un « pantin hilare »). Des troubles du sommeil souvent rebelles et invalidants pour la famille sont présents dans 20 à 80 % des cas. Une attirance particulière pour l'eau est très souvent remarquée ainsi qu'une fascination pour les objets brillants.

#### **Caractéristiques fréquentes (rencontré dans 80% des cas)**

##### **I. Troubles de la croissance de la tête avec microcéphalie.**

Chez les patients porteurs du SA, on observe une microcéphalie postnatale modérée, -2 DS, due à un infléchissement de la croissance du périmètre crânien à partir de la première année. La microcéphalie persiste à l'adolescence. Au scanner et à l'IRM, on peut voir une petite atrophie corticale avec des anomalies de myélinisation mais qui ne sont pas spécifiques au SA.

##### **II. Épilepsie.**

L'épilepsie touche 96% des personnes porteuses du SA et les types de crises les plus courants sont myocloniques, atoniques, des absences atypiques, des crises partielles et tonico-cloniques généralisées. [16]. Les premières crises surviennent entre 1 et 2 ans (avant 3 ans) dans 75% des cas[17,18]. Des tremblements des mains et du

---

visage sont souvent constatés par périodes. Ces myoclonies sont liées à des courtes rafales d'activité rythmique allant jusqu'à 5 à 10 Hz[19]. Les crises convulsives sont similaires dans les groupes présentant les mêmes mécanismes génétiques. Cependant, l'épilepsie est plus fréquente chez les patients qui présentent des grandes délétions et elle est plus souvent résistant au médicaments[16]. Plus de détails dans la section 'Prise en charge de l'épilepsie'.

### **III. EEG caractéristique (non associée à des convulsions)**

Des tracés particuliers d'EEG ont été décrits chez les personnes porteuses du S.A en dehors des épisodes épileptiques. De plus, à partir de 10 ans, l'activité électrique est ralentie.

#### **Caractéristiques associées (rencontré dans 20 à 80% des cas)**

##### **I. Dismorphies crânio-faciales.**

Entre 1 et 3 ans, des dysmorphies crânio-faciales sont repérables chez les patients atteints du SA : ils ont un occiput plat, une brachycéphalie et une énoptalmie. Leur bouche est large Figure 13, les dents supérieures sont écartées. La lèvre supérieure est fine, il est d'ailleurs important de vérifier la longueur du frein de la langue dont la petite taille peut expliquer la finesse de la lèvre supérieure. La langue est en protrusion surtout dans les activités nécessitant de la concentration. Il faut y être vigilant car cela peut entraîner des déformations orthodontiques. On observe un prognathisme (Figure 13) qui peut être renforcé par la déglutition atypique des patients ou par des pressions de la langue.

## **II. Troubles du sommeil.**

Les troubles du sommeil sont présents dans 85 à 90% des cas. Il peut s'agir d'une réduction du temps de sommeil, de difficultés d'endormissement et/ou de réveils nocturnes. Ces difficultés sont présentes surtout entre 2 et 6 ans. Ces troubles peuvent être atténués par une thérapie comportementale imposant un nombre d'heures de sommeil ou par la mélatonine qui améliorerait le sommeil des patients[20]. Mais dans 75% des cas, l'amélioration du sommeil est spontanée. Plus de détails dans la section 'Prise en charge des troubles du sommeil'

## **III. Troubles visuels.**

Il est possible que les patients aient une pâleur du fond de l'œil et un nystagmus. Ils peuvent également avoir un strabisme qui se corrige soit naturellement soit par le port d'un cache-œil.

## **IV. Hypopigmentation occulo-cutanée.**

La plupart des patients porteurs du SA ont les yeux bleus. Environ deux tiers des patients ont les cheveux blonds dans l'enfance. Dans 40% des cas, la personne porteuse du SA a le teint plus clair que les autres membres de sa famille. Ces patients sont très sensibles au soleil Figure 14.

## **V. Scoliose.**

La scoliose est une déviation sinueuse du dos. Elle touche environ 10% des enfants atteints du SA. Elle survient surtout à l'adolescence. Cela s'explique par le fait que les patients porteurs du SA ont une hypotonie du tronc alors qu'ils ont une hypertonie distale. La scoliose peut parfois être résolue par une rééducation kinésithérapique et/ou le port d'un corset. Dans d'autres cas, la scoliose s'installe progressivement et nécessite alors un traitement chirurgical.

---

**VI. Troubles de l'oralité et de l'alimentation.**

Ces troubles sont extrêmement fréquents chez l'enfant porteur du SA et ils sont lourds de conséquences. Ces enfants peuvent présenter une mauvaise succion et de déglutition, difficulté de l'alimentation par hypotonie du tronc, un bavage, un mâchonnement excessif et la mise en bouche.

**VII. Attirance pour l'eau et les objets brillants**

**VIII. Incontinence urinaire et fécale.**

**IX. Intolérance à la chaleur et sudation excessive.**

**Tableau 1: Consensus de critères diagnostiques pour le Syndrome d'Angelman  
(Williams et al 2006)[14]**

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Caractéristiques cliniques compatibles (rencontré dans 100% des cas)</b><br/>           Retard sévère du développement<br/>           Troubles des mouvements (ataxie/tremblements)<br/>           Comportement unique (rire fréquent, excitabilité, hypermotoricité)<br/>           Trouble de la parole (minimum de mots, voire aucun)</p> <p><b>Caractéristiques fréquentes (rencontré dans 80% des cas)</b><br/>           Troubles de croissance de la tête avec microcéphalie/circonférence de la tête disproportionnée<br/>           Convulsions (survenant habituellement &lt;3 years)<br/>           EEG Characteristique (non associé à des convulsions)</p> <p><b>Caractéristiques associées (rencontré dans 20 à 80% des cas)</b><br/>           Occiput plat avec rainure occipitale<br/>           Protusion de la langue<br/>           Poussée de la langue<br/>           Mauvaise succion et difficulté de déglutition<br/>           Difficultés d'alimentation dans l'enfance/thyptonie troncale<br/>           Menton proéminent<br/>           Bavage, mâchonnement excessif, mise en bouche<br/>           Bouche large, dentition écartée<br/>           Strabisme<br/>           Hypopigmentation<br/>           Augmentation des réflexes ostéo-tendineux<br/>           Position levée et fléchie des bras à la marche<br/>           Démarche à base large avec pieds en pronation ou position valgus<br/>           Sensibilité accrue à la chaleur<br/>           Habitudes de sommeil anormales<br/>           Fascination pour l'eau<br/>           Comportements anormaux liés à l'alimentation (manger des produits non alimentaires/apparents)<br/>           Appétit augmenté/orientation comportementale augmentée vers la nourriture<br/>           Obésité<br/>           Scoliose<br/>           Constipation</p> | <p><b>Diagnostics différentiels importants du SA</b><br/> <b>Syndrome de Rett</b><br/>           Différentiel important chez les filles<br/>           Histoire de régression<br/>           Mouvements d'essorage des mains<br/>           Hyperventilation<br/> <b>Syndrome Mowat-Wilson</b><br/>           Associé avec une anéhésie du corps calleux<br/>           Hirschsprung ou constipation<br/>           Malformation cardiaque congénitale<br/>           Lobes d'oreilles soulevés<br/> <b>Syndrome Pitt Hopkins</b><br/>           Traits du visage grossiers, lèvres proéminentes<br/>           Agénésie du corps calleux<br/>           Hyperventilation dès la mi-enfance<br/> <b>Syndrome ATRX</b><br/>           Considérer chez les garçons<br/>           Trouble lié à l'X<br/>           Hypotonie sévère dans l'enfance<br/>           Anomalies génitales<br/>           Narines anteverties, lèvre supérieure en forme de tente<br/> <b>SLC9A6 associated au trouble lié à l'X</b><br/>           Syndrome d'Angelman lié à l'X<br/>           Dystonie<br/>           Rythme EEG rapide<br/> <b>Carence MTHFR</b><br/>           Elévation d'homocystéine dans l'urine<br/>           Maigreux, mouvements stéréotypés<br/> <b>Anomalies chromosomiques</b><br/>           Cri-du-chat/microdélétions—envisager l'analyse microarray<br/> <b>Mutation CDKL5</b><br/>           Apparition précoce de convulsions dans le syndrome de Rett<br/>           Convulsions avant 6 mois, stéréotypies des mains</p> |
|--|---|



**Figure 13: Caractéristiques faciaux d'un enfant atteint du SA. A noter un nez pointu, hypoplasie de l'étage moyen de la face, bouche large souriante, prognathisme et sialorrhée[2]**



**Figure 14: Un garçon de 5 ans avec un test de méthylation positif pour SA avec une apparence caractéristique ; hypopigmentation occulo-cutanée, cheveux blonds et une bouche large avec dents écartées[21]**



Figure 15: Les sujets représentés ont un diagnostic du SA génétiquement confirmé. Une expression heureuse et une démarche instable accompagné des bras levés (D) sont couramment observées. Parfois, l'apparence du visage peut suggérer le diagnostic, mais généralement les traits ne sont pas distinctifs[22]



Figure 16 : Quatre patients atteints du SA dans différents âges présentant des caractéristiques dysmorphiques faciales typiques: visage rond, microcéphalie et personnalité heureuse[23].

---

## **IV. Etudes Génétiques**

La cause du SA est la perte du fonctionnement dans les neurones de la protéine ubiquitine Ligase E6-AP (E6-Associated Protein) codée par le gène UBE3A, situé sur la région du chromosome 15q11.2-q13. Cette région comprend un groupe de gènes qui s'exprime différemment selon l'origine parentale, de manière spécifique au tissu. Dans les neurones, le gène UBE3A montre une expression spécifique de l'allèle maternel, tandis que l'allèle paternel est inhibé par la synthèse d'un transcrit antisens du gène SNURF-SNPRN (UBE3A-ATS). L'absence d'expression maternelle spécifique de UBE3A est la principale cause du SA [24].

### **OUTILS DIAGNOSTIQUES.**

Des analyses génétiques sont forcément effectuées pour certifier le diagnostic.

#### **1. CYTOGENETIQUE**

##### **A. Le caryotype standard**

Le caryotype standard ne peut pas mettre en évidence la microdélétion de la région 15q11-q13 responsable du SA, par manque de résolution. Cet examen reste cependant une étape importante du diagnostic biologique pour rechercher un remaniement de la région (comme une translocation) pouvant être à l'origine de la délétion.

##### **B. Les techniques de caryotype en haute résolution.**

Les techniques de caryotype en haute résolution permettent parfois de faire le diagnostic de microdélétion de la région 15q11-q13. Cependant, l'interprétation est délicate et les techniques récentes de cytogénétique moléculaire et de biologie moléculaire ont permis de prouver l'existence de faux positifs aussi bien que des faux négatifs[25,26]. Ces techniques de haute résolution ne sont donc plus actuellement

---

considérées comme suffisantes pour le diagnostic des microdélétions dans le cadre des syndromes de Prader–Willi et d'Angelman.

### **C. La cytogénétique moléculaire par hybridation in situ fluorescente (FISH)**

La cytogénétique moléculaire par hybridation in situ fluorescente (FISH) est actuellement la technique recommandée pour le diagnostic cytogénétique de microdélétion du chromosome 15 trouvé dans la majorité des cas du SA [24]. Plusieurs sondes situées dans la région minimale délétée sont disponibles (D15S10 et GABRB3) et permettent un diagnostic rapide et fiable par FISH. En effet, l'existence d'une microdélétion est signalée par l'absence de signal d'hybridation dans la région 15q11–q13 sur un des deux chromosomes 15 seulement. De plus, une hybridation en double couleur associant une sonde située dans la région délétée et une sonde du centromère du chromosome 15 permet de faire aisément la distinction entre les microdélétions interstitielles (les plus fréquentes) et les délétions par translocation.

## **2. BIOLOGIE MOLECULAIRE**

### **A. L'Analyse de méthylation**

L'analyse de méthylation de la région 15q11–q13 est réalisé par la technique de southern blot[27]. L'ADN génomique est digéré par deux enzymes de restriction dont une ne coupe pas l'ADN méthylé, puis les différents fragments obtenus sont séparés sur gel et hybridés avec une sonde radioactive. Les patients atteints du SA ne présentent que la bande caractéristique d'une méthylation de type paternelle (l'allèle maternel étant absent).

Dans la pratique courante, Un caryotype, associé au test de FISH (Fluorescent In Situ Hybridization ou Hybridation Fluorescente In Situ) est pratiqué. Si aucune délétion n'est détectée, on procède alors au test de méthylation.

---

## **MECANISMES GENETIQUES**

Quatre mécanismes moléculaires majeurs sont impliqués dans la survenue de cette anomalie[28,29]Figure 18.

1. Une grande délétion interstitielle de la région 15q11–q13
2. Une disomie uniparentale paternelle.
3. Un défaut d'empreinte.
4. Une mutation du gène UBE3A.

### **1. Une grande délétion interstitielle de la région 15q11–q13**

65% à 70% des cas du SA résultent de la délétion de novo d'une partie plus ou moins grande de la région 15q11–q13 du chromosome d'origine maternelle (~4–Mb).

Il existe deux grandes classes de délétion : la première du point de cassure 1 (BP1) au point de cassure 3 (BP3) et la deuxième du point de cassure 2 (BP2) au point de cassure 3 (BP3)Figure 17. Rarement, les patients peuvent avoir une délétion plus grande qui s'étend au-delà des limites de BP1 et BP3 dans une ou les deux directions [24]. Ces délétions sont pensées à se produire par recombinaison entre des séquences dupliquées (duplicons) à ces trois emplacements.

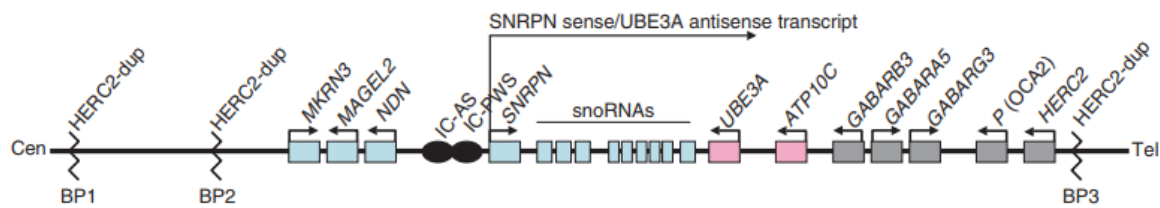


Figure 17: L'organisation génomique du chromosome humain 15q11-q13. Les loci bleus sont transcrits par le père, les loci roses sont transcrits par la mère et les loci gris sont exprimés de manière biparentale. Les flèches indiquent la direction de la transcription. Les ovales noirs indiquent le centre d'impression bipartite (IC-AS, IC-PWS). Cen, centromère ; Tel, télomère ; BP1, BP2, BP3 points communs de cassure.

## 2. Disomie uniparentale 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 ». Comme dans les cas de délétion, cette classe d'SA représente des événements de mutation de novo et a une très faible risque de récurrence[29].

## 3. Défaut d'empreinte.

Le défaut d'empreinte génomique est responsable d'environ 5% des cas du SA. 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 paternelle.

## 4. Une mutation du gène UBE3A

Dans 10 à 15 cas sur 100, il s'agit d'un d'une mutation intragénique de l'exemplaire d'origine maternelle du gène UBE3A (insertion, délétion, non-sens, faux-

sens et mutations du site d'épissage), ce qui le rend « silencieux » comme l'exemplaire d'origine paternelle.

Dans 5 à 10% des cas aucune anomalie n'est retrouvée [30]

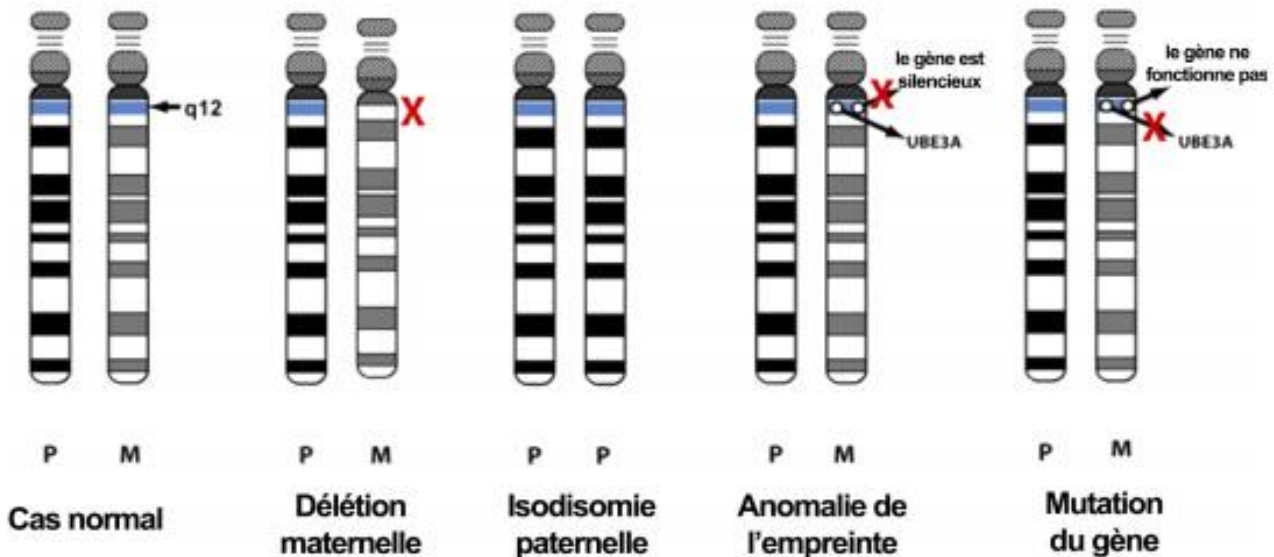


Figure 18: Les différents mécanismes génétiques impliqués dans survenue du syndrome d'Angelman[31]

### Conseil génétique

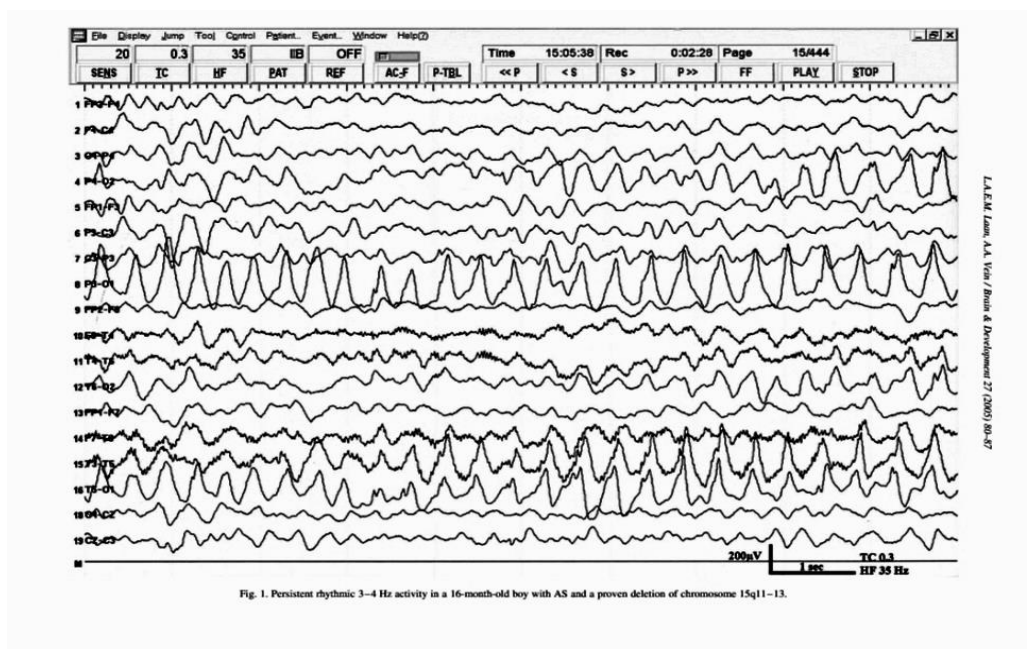
Bien qu'une origine génétique puisse être mise en évidence dans presque tous les cas de syndrome d'Angelman, il est rarissime que celui-ci soit transmis de manière héréditaire. Il est donc exceptionnel que des parents aient plusieurs enfants qui ont le syndrome, ou même que plusieurs membres plus éloignés d'une famille soient atteints. Le risque est à peu près nul en cas de délétion et de disomie uniparentale paternelle du chromosome 15. Ce risque doit être évalué au cas par cas dans les autres situations.

## V. Electrophysiologie.

On observe des motifs de tracé de l'EEG caractéristiques chez les patients atteints du SA. Ces particularités précèdent les manifestations cliniques et apparaissent au moins avant 1 ou 2 ans et sont présentes en dehors de l'épilepsie. Elles touchent 80% des patients porteurs du SA. Plus l'enfant est jeune, plus on observe des anomalies dans l'EEG.

Trois types de ces tracés ont été décrits :

Des ondes rythmiques de fréquence thêta (4-6 Hz) de haute amplitude (> 200µV)[32], souvent généralisée, persistante, non associée à une somnolence du patient. Il n'y a pas d'effet de blocage dû à la fermeture des yeux. Selon certains auteurs, elle apparaît lors de la fermeture des yeux ce qui la rend spécifique au SA et peut contribuer au diagnostic différentiel[9,33]



**Figure 19: Activité rythmique persistante 3–4 Hz chez un garçon âgé de 6 mois ayant le SA, qui présente une délétion du chromosome 15q11–13**

Activité delta rythmique de 2–3 Hz (200–500  $\mu$ V) souvent plus important dans les régions antérieures avec décharges épileptiformes superposés sous forme des complexes pointes–ondes lentes et irrégulières. On décrit une variante de ce modèle comme une activité intermittente ou parfois continue triphasique rythmique de 2–3 Hz de haute amplitude (200–500  $\mu$ V), mélangé avec des pointes, maximum sur les régions frontales Figure 20.

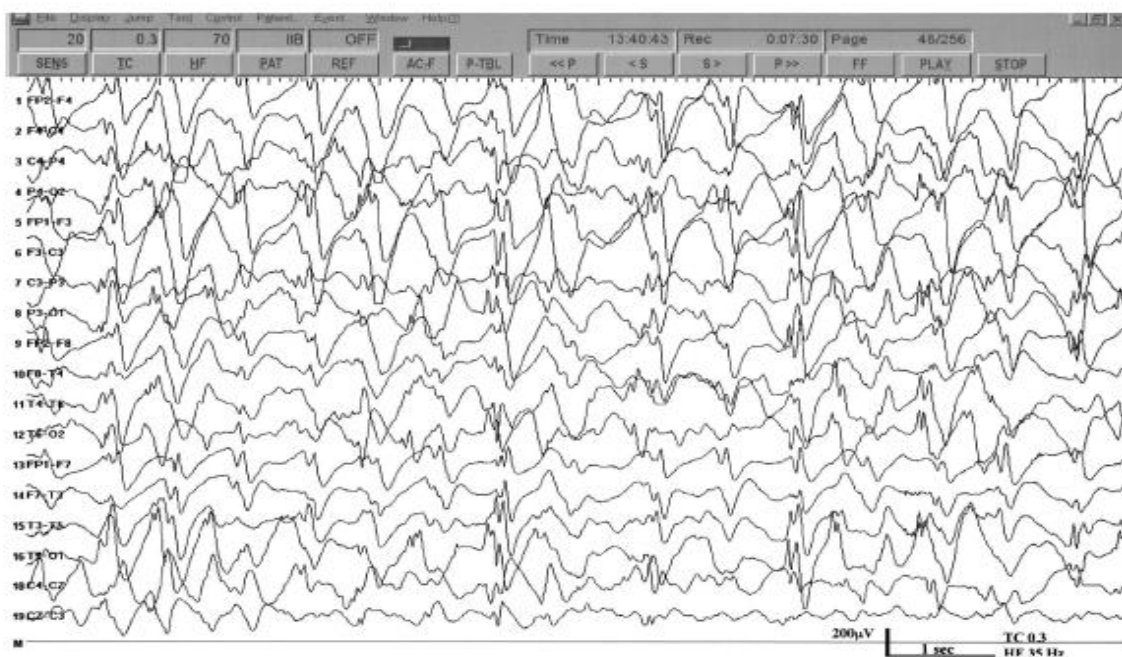


Fig. 2. Rhythmic 2 Hz activity (triphasic activity) most prominent over the frontal regions, mixed with spikes and sharp waves, in a 4-year-old boy with AS and a proven deletion of chromosome 15q11–13.

Figure 20: Activité 2 Hz rythmique (activité triphasique), plus prononcé dans les régions frontales, avec des complexes pointes–ondes chez un garçon de 4 ans avec le SA et présentant une délétion du chromosome 15q–13.

Troisième modèle EEG est formé par des pointes se superposant à des ondes lentes 3-4 Hz de haute amplitude dépassant 200 $\mu$ V, dans les régions postérieures, dont l'apparition est facilitée par la fermeture des yeux [31] Figure 21.

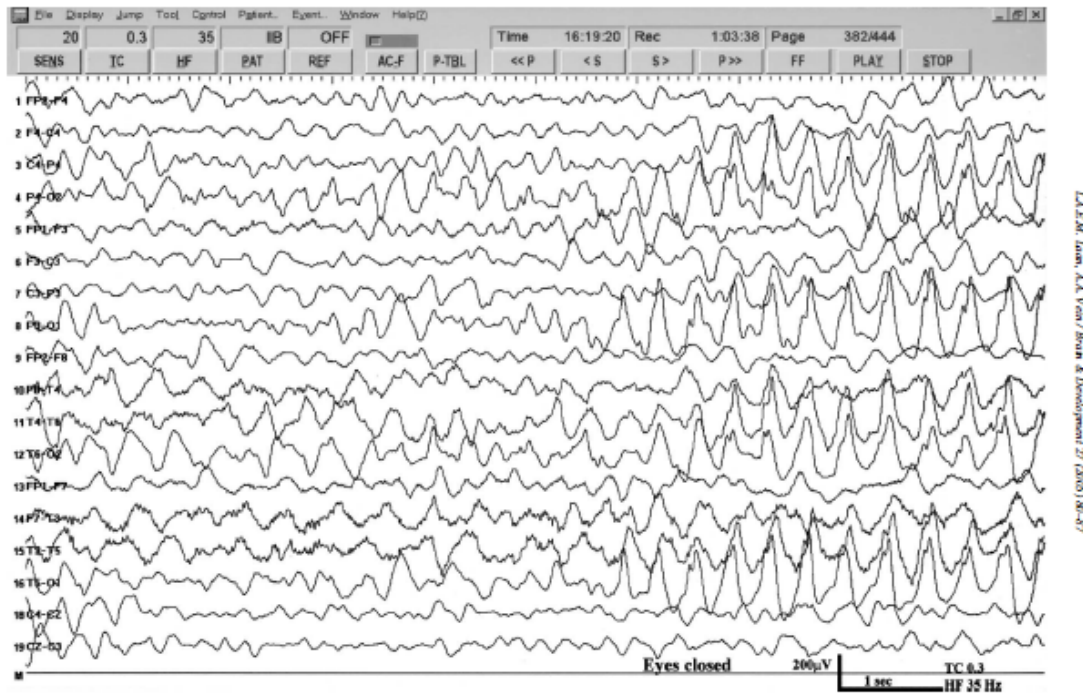


Fig. 3. Spikes and sharp waves mixed with 3-4 Hz components of high amplitude, mainly posteriorly and facilitated on eye closure, in the same AS patient as in Fig. 1.

Figure 21 : Complexes pointes-ondes pointues mélangées de 3-4 Hz (200microvoltes) plus marqué dans la région postérieure et accentués par la fermeture des yeux.

---

## VI. Diagnostics différentiels

Dans environ 10% des patients présentant des caractéristiques cliniques du SA, aucune anomalie génétique n'est retrouvée. Avec l'avancement de la technologie génomique médicale comme la puce d'hybridation génomique comparative (CGH array), il a été constaté que certains de ces patients ont en réalité un diagnostic génétique alternatif : Syndromes Angelman-like[34].

### 1. Syndrome de Rett typique

Le syndrome de Rett est une maladie neuro-développementale particulière causée par la mutation du gène MECP2 sur le chromosome X. Elle touche essentiellement les filles. Le syndrome de Rett et le SA présentent des similarités cliniques y compris des convulsions, des troubles du sommeil, des rires inappropriés et une ataxie. Le syndrome de Rett est distingué par un développement normal pendant au moins les 6 premiers mois de vie suivi par une régression important du développement suivie d'une stabilisation ou d'une amélioration[34,35]

### 2. Syndrome de Rett atypique

Il existe des variantes congénitales du Syndrome de Rett notamment la mutation du gène CDKL5 et mutations du gène FOXP1.

Les syndromes de Rett avec épilepsie précoce sont principalement associés à des mutations dans le gène CDKL5.

Des mutations dans le gène FOXP1 sont fréquemment mises en évidence chez les enfants présentant une forme congénitale de syndrome de Rett.

---

### **3. Syndrome de Phelan–MacDermid.**

Le Syndrome de Phelan–MacDermid aussi appelé le syndrome délétion 22q13.3 est secondaire à la délétion sur le locus q13.3 du chromosome 22.

Les caractéristiques cliniques communes avec le SA incluent un retard global de grade modéré à sévère avec absence de parole, hypotonie et difficultés d'alimentation néonatale. Cependant, des grandes mains, des ongles dysplasiques, des grandes oreilles, un lymphœdème et diminution de la perception de la douleur sont distinctif du SPM[34,36].

### **4. Syndrome de microdeletion du chromosome chromosome 2q23.1.**

Les personnes atteintes de cette maladie présentent des retards cognitifs et développementaux graves, une parole minimale, des convulsions, une microcéphalie, une dysmorphie cranofaciale légère, des troubles du comportement et une petite taille[37].

### **5. Syndrome de Kleefstra**

Le syndrome de Kleefstra (SK) est une maladie génétique caractérisée par un déficit intellectuel, une hypotonie infantile, un retard sévère du langage expressif et une dysmorphie faciale caractéristique (une brachy–microcéphalie, une hypoplasie de l'étage moyen, une forme inhabituelle des sourcils, un synophris, un arc de Cupidon prononcé, une lèvre inférieure éversée, une langue proéminente et un prognathisme).

Les manifestations additionnelles incluent des malformations cardiaques congénitales, des anomalies génitales chez les garçons, des anomalies rénales, une épilepsie, des infections récurrentes, une constipation sévère et des troubles de l'audition.

Le SK est causé soit par une mutation ponctuelle du gène euchromatic histone–

---

lysine N-méthyltransférase 1 (EHMT1) (rarement), ou par une microdélétion dans la région chromosomique 9q34.3 (observée dans >85% des cas), conduisant à la perte de la totalité du gène. Ce gène code pour une enzyme qui modifie la fonction des histones et est essentiel pour un développement normal. De plus grandes délétions (>1 mb) sont associées à des symptômes plus sévères.

## **6. Syndrome de Mowat-Wilson.**

Syndrome de Mowat-Wilson (SMW) est dû à des mutations ou à des délétions hétérozygotes dans le gène ZEB2 (Zinc finger E-box-binding homeobox 2).

Elle est caractérisée par un visage particulier (front haut, bosse frontale, grands sourcils fournis sur les côtés mais pauvres dans leur milieu, hypertélorisme, grands yeux enfoncés, oreilles avec de grands lobes remontés possédant une dépression centrale, nez en selle avec une extrémité ronde proéminente, columelle proéminente, bouche ouverte avec une lèvre supérieure en M, sourire fréquent, menton proéminent bien qu'étroit et triangulaire), un déficit intellectuel modéré à sévère, une épilepsie et des anomalies congénitales diverses comme la maladie de Hirschsprung, des malformations génito-urinaires (en particulier un hypospadias), des malformations cardiaques, une agénésie du corps calleux et des anomalies des yeux.

## **7. Syndrome de Coffin-Siris syndrome**

Les principales caractéristiques sont le retard de la croissance et du développement, des cheveux clairsemés du cuir chevelu, la bouche large aux lèvres saillantes ou épaisses, en particulier la lèvre inférieure, et l'hirsutisme corporel. Des ongles absents ou hypoplasiques du cinquième doigt et des orteils avec phalanges absentes ou hypoplasiques sont également présents[38].

Le syndrome de Coffin-Siris est causé par une mutation hétérozygote dans un

---

des sept gènes notamment : ARID1A, ARID1B, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SOX11 ou PHF6.

## **8. syndrome de Christianson**

Le syndrome de Christianson un trouble génétique qui affecte le développement du cerveau. Il s'agit d'un trouble lié à l'X qui touche uniquement les garçons. Il est causé par des changements dans le gène, SLC9A6. Les principaux symptômes sont : déficience intellectuelle, épilepsie, ataxie, troubles de la parole, strabisme, et hyperkinésie. Les autres symptômes qui peuvent ne pas être présents chez tous les garçons, on retrouve l'hypotonie, les problèmes gastro-intestinaux (tels que le RGO), le rire non provoqué et les traits autistiques, le faible poids / taille, et l'atrophie cérébelleuse[39].

## **9. Syndrome de Pitt-Hopkins**

Le syndrome est dû à des mutations hétérozygotes de novo du gène TCF4 (*Transcription Factor 4*) localisé au niveau du chromosome 18q21, codant un facteur de transcription b-HLH ubiquitaire.

Ce syndrome provoque l'apparition de plusieurs symptômes comme l'hyperactivité, un possible déficit intellectuel, certains troubles respiratoires, des crises d'épilepsie, une absence de langage ou encore une marche qui peut s'avérer instable[40]

## **10. Alpha thalassémie liée à l'X**

Ce syndrome récessif et lié à l'X est provoqué par des mutations sur le gène ATRX. Les mutations de la protéine ATRX, largement exprimée et associée à l'hémochromatine, induisent divers changements dans le schéma de méthylation de

---

l'ADN. Cependant, on ne sait pas encore si ces changements sont responsables du phénotype.

Ce syndrome est caractérisé par des aspects crânio-faciaux distinctifs, des anomalies génitales, un retard de développement important, une hypotonie, une déficience intellectuelle et une anémie légère à modérée secondaire à l'alpha thalassémie. Les anomalies craniofaciales constituent un petit périmètre crânien, un télécanthe ou des yeux espacés, un nez court, un vermillon plissé de la lèvre supérieure et un vermillon épais ou retourné de la lèvre inférieure avec des traits grossiers du visage [41].

## **11. Phénylcétonurie.**

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie héréditaire liée à un déficit de l'activité phénylalanine hydroxylase hépatique, cette enzyme convertit la phénylalanine (PHE) en tyrosine [39,40].

Les symptômes se développent en quelques mois et peuvent être de très légers à sévères. Ils incluent un retard de développement, un retard de croissance, une microcéphalie, des crises épileptiques. Les patients non traités développent un déficit intellectuel, des troubles du comportement (hyperactivité) et de la motricité. Les patients ont souvent la peau et les cheveux clairs, résultat d'un déficit en tyrosine.

La PCU est causée par des mutations du gène PAH (12q22-q24.2) codant pour l'hydroxylase de la phénylalanine.

---

## VII. PRISE EN CHARGE

Le syndrome d'Angelman est une maladie incurable, mais une prise en charge pluridisciplinaire est mise en place le plus tôt possible une fois le diagnostic confirmé. L'accompagnement tout au long de la vie permet au patient d'acquérir assez d'autonomie pour les gestes du quotidien.

### 1. Prise en charge de l'épilepsie

La pathogenèse de l'épilepsie chez les patients atteints de S.A n'est pas encore bien comprise. La délétion de la région 15q11-q13, d'un groupe de gènes codant pour 3 sous-unités de récepteur GABA a conduit à l'hypothèse que la neurotransmission GABA est impliquée dans le SA[42,43].

Les convulsions sont présentes chez 85% des patients au cours des trois premières années de vie. Les types de crises les plus fréquemment rapportés étaient les crises atoniques, tonico-cloniques généralisées, les absences atypiques et les crises partielles complexes ; Des crises convulsives localisées motrices, toniques, secondairement généralisées et myocloniques, ainsi que des spasmes infantiles et le syndrome de Lennox-Gastaut ont également été rapportés... L'épilepsie est plus courante chez les sujets présentant des grandes délétions et elle est plus souvent résistant au médicaments ceux-ci. Ceux avec le défaut d'empreinte présentent le moins fréquemment l'épilepsie[16,44].

Des anomalies électroencéphalographiques non spécifiques mais très caractéristiques sont présentes dans plus de 90 % des cas et même avant les crises. Elles peuvent alors faire évoquer le diagnostic lorsqu'un EEG\* a été demandé chez un nourrisson en raison d'un « retard psychomoteur ». Ce sont des ondes lentes et

---

pointes lentes de haut voltage, à 4-6 Hz, diffuses et continues. D'autres patterns sont également évocateurs : bouffées de pointes ondes lentes à 3-4 Hz, à prédominance occipitale, survenant à la fermeture des yeux ou bouffées d'ondes lentes et pointes ondes lentes très amples à 2-3 Hz, à prédominance bi-frontale.

Différents anticonvulsivants ont été utilisés mais l'épilepsie reste pharmacorésistante dans la majorité des cas. Plusieurs rapports ont montré que l'acide valproïque était un traitement efficace des convulsions chez les patients atteints de SA. Cependant, l'acide valproïque est connu à aggraver les tremblements et les troubles de l'équilibre. Les autres Effets secondaires potentiellement grave ont été rapportés (pancréatite, perte de la mobilité, thrombocytopénie, leucopénie)[45].

Les traitements efficaces sont le valproate, les benzodiazépines, l'ethosuccimide et la lamotrigine tandis que la carbamazépine et le vigabatrin sont aggravants[16,45].

Le levetiracetam est également efficace sur les myoclonies corticales à forte dose mais et devient de plus en plus prescrit. L'association levetiracetam lamotrigine et clobazam semble être intéressante pour les épilepsies pharmacorésistantes.

Des corticostéroïdes ont été utilisés dans la prise en charge des certains types d'épilepsie, notamment des spasmes infantiles[17,46]

À l'heure actuelle, trois essais de médicaments ouverts avec des cannabinoïdes chez des enfants atteints d'épilepsie sont en cours, mais aucun ne concerne spécifiquement le SA[47].

---

## 2. Prise en charge des troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont très fréquents chez les enfants présentant un SA. Leur prise en charge comprend plusieurs étapes qu'il est indispensable de connaître pour adapter la thérapeutique. Il peut s'agir d'une réduction du temps de sommeil (5 à 6 heures de sommeil par 24 heures), de difficultés d'endormissement et/ou de réveils nocturnes. Ces difficultés sont présentes surtout entre 2 et 6 ans[48,49].

Ces troubles peuvent être atténués par une thérapie comportementale imposant un nombre d'heures de sommeil ou par la mélatonine qui améliorerait le sommeil des patients. Les personnes atteintes de SA peuvent présenter des taux de mélatonine bas avec un pic de mélatonine retardée. Une augmentation modérée des niveaux de mélatonine dans la circulation réduit considérablement l'activité motrice pendant la période de sommeil chez les enfants atteints du syndrome d'Angelman. L'utilisation de mélatonine a raccourci le temps nécessaire pour l'endormissement avec diminution de la latence du sommeil, augmentation du temps total de sommeil et réduction réveils nocturnes[20,49].

Les antihistaminiques et en particulier l'hydroxyzine (Atarax) sont souvent très utiles pour apaiser l'enfant et aider son endormissement, surtout chez l'enfant jeune ou lorsque le trouble du sommeil vient de s'installer. C'est le premier traitement qui peut être proposé, mais souvent après quelques jours ou semaines, les troubles du sommeil réapparaissent.

Les neuroleptiques (Nozinan, Dipiperon, Risperdal) facilitent le sommeil, ont une durée d'action prolongée, mais ils ne sont prescrits que si l'enfant présente également des troubles du comportement, ils agissent donc surtout sur l'activité diurne. Ils peuvent avoir des effets secondaires et leur action sur le sommeil est souvent

---

transitoire. La difficulté est de tenir compte des traitements antiépileptiques associés.

### **3. 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'adolescence 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. L'ergothérapie peut aider les personnes à apprendre de nouvelles façons de réaliser les tâches quotidiennes. L'objectif de l'ergothérapie est de permettre à l'individu de récupérer ou d'acquérir une meilleure autonomie individuelle, sociale et professionnelle.

### **4. 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 d'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.

## **5. Soutien psychologique**

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. Au cours des consultations, aussi bien lors de l'annonce du diagnostic que des suivantes, il faut donner des explications sur tout ce qui n'a pas été compris ou de répéter ce qui a été oublié, et cela, autant que nécessaire.

# CONCLUSION

---

A partir de l'étude menée au service de pédiatrie du CHU Hassan II et dont les résultats s'accordent avec la revue de la littérature réalisée dans notre travail ; on peut affirmer que :

- Le Syndrome d'Angelman est une pathologie rare
- La forme sporadique est la plus fréquent
- Le motif de consultations fréquent est le retard des acquisitions psychomotrices
- La dysmorphie caractéristique n'est pas constant mais la microcéphalie est presque toujours constante.
- Les crises épileptiques sont fréquents et sont plus grave chez les sujets présentant des grandes délétions.
- Les troubles de sommeil sont fréquents est souvent plus souvent après l'âge de 2 ans
- La mélatonine semble atténuer ces troubles de sommeil.

# RESUMES

---

## RESUME

Le syndrome d'Angelman (SA) est une maladie neurogénique rare, secondaire à une délétion ou une mutation du gène UBE3A situé sur la région 15q11-q13 du chromosome 15. Ce syndrome est responsable d'un retard psychomoteur important et d'une déficience intellectuelle sévère avec absence de langage, des accès de rires faciles et presque toujours associé à une épilepsie. Il a été décrit pour la première fois par un pédiatre Britannique, Dr Harry Angelman en 1965.

Sa prévalence mondiale est estimée à entre 1/ 12000 et 1/20000 sans préférence de sexe ni d'origine géographique connue. Le diagnostic positif repose sur des éléments cliniques, électrophysiologique et l'analyse génétique.

Le syndrome d'Angelman se manifeste par un ensemble de signes cliniques de gravité variable. Ils sont absents à la naissance et difficiles à identifier avant l'âge d'un an. C'est généralement entre l'âge d'un et trois ans qu'ils deviennent caractéristiques. Certaines manifestations à type de retard psychomoteur important, de déficit intellectuel sévère avec absence de langage et des accès de rires facile sont constants chez tous les enfants atteints alors que d'autres tel que : crises épileptiques, dysmorphie faciale, albinisme et les troubles métaboliques sont inconstants. Le traitement est multidisciplinaire et repose sur l'insertion sociale, la prise en charge des crises épileptiques et les troubles du comportement et du sommeil.

La prise en charge est purement symptomatique se base sur la prise en charge de l'épilepsie, des troubles du sommeil, des troubles de parole, la kinésithérapie et la psychothérapie comportementale.

---

## SUMMARY

Angelman syndrome is a rare neurogenetic disorder caused by a deletion or mutation of the UBE3A gene located in chromosome 15q11–q13. It is responsible for an important psychomotor retardation and severe intellectual deficiency associated with an speech absence, unprovoked laughter and almost always, an epilepsy. It was first described by an English pediatrician; Dr Harry Angelman in 1965.

The prevalence of Angelman Syndrome is estimated to be between 1/12000 and 1/20000, without any known gender or racial preference. Its diagnosis is based on clinical symptoms, electroencephalogram and genetic analysis.

The clinical signs of Angelman syndrome vary. They seem to be absent at birth and are difficult to be identified before 1 year of age. It is generally between a year and 3 years that they become characteristic. Certain symptoms like psychomotor retardation, severe intellectual deficiency, speech absence and unprovoked laughter are consistent in all patients while others like epileptic seizures, facial dysmorphia, albinism and metabolic disorders are not consistent.

The treatment is multidisciplinary and is based on treatment of seizures, sleep disorders, kinesitherapy, speech therapy and behavioral therapy.

## ملخص

لازمة أنجلمان هي مرض عصبي نادر ثانوي لحذف أو تحور جين UBE3A الموجود في منطقة 15 q11-q13 من الكروموسوم 15. هذه المتلازمة مسؤولة عن التخلف الحركي النفسي الكبير والإعاقة. متقف شديد بسبب الافتقار إلى اللغة وسهولة الوصول إلى الضحك ومرتبطة دائماً بالصرع. تم وصفه لأول مرة من قبل طبيب الأطفال البريطاني ، الدكتور هاري أنجلمان في عام 1965.

ويقدر انتشاره العالمي بين 12000/1 و 20000/1 دون تفضيل للجنس أو الأصل الجغرافي المعروف. يعتمد التشخيص الإيجابي على التحليل السريري والكهربي والوراثي.

تتجلى متلازمة أنجلمان من خلال مجموعة من العلامات السريرية متفاوتة الشدة. إنهم غائبون عند الولادة ويصعب تحديد هويتهم قبل سن واحد. عادة ما تكون بين سن سنة وثلاث سنوات تصبح مميزة. بعض مظاهر نوع التخلف الحركي النفسي الرئيسي ، والعجز الذهني الحاد مع عدم وجود لغة وسهولة الوصول إلى الضحك ثابتة في جميع الأطفال المصابين ، بينما البعض الآخر مثل: نوبات الصرع ، خلل التنسج في الوجه ، المهق واضطرابات التمثيل الغذائي متقلب. العلاج متعدد التخصصات ويعتمد على التكامل الاجتماعي ونوبات الصرع واضطرابات النوم والسلوك.

الإدارة هي أعراض بحتة تقوم على إدارة الصرع واضطرابات النوم واضطرابات النطق والعلاج الطبيعي والعلاج النفسي السلوكي.

# BIBLIOGRAPHIE

- 
- [1]. Laan LAEM, Vein AA. Angelman syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev.* 2005 Mar;27(2):80-7.
  - [2]. Dan B. Angelman syndrome: current understanding and research prospects. *Epilepsia.* 2009 Nov;50(11):2331-9.
  - [3]. Thomson AK, Glasson EJ, Bittles AH. A long-term population-based clinical and morbidity profile of Angelman syndrome in Western Australia: 1953-2003. *Disabil Rehabil.* 2006 Mar 15;28(5):299-305.
  - [4]. Petersen MB, Brøndum-Nielsen K, Hansen LK, Wulff K. Clinical, cytogenetic, and molecular diagnosis of Angelman syndrome: estimated prevalence rate in a Danish county. *Am J Med Genet.* 1995 Jun 19;60(3):261-2.
  - [5]. Magenis RE, Brown MG, Lacy DA, Budden S, LaFranchi S. Is Angelman syndrome an alternate result of del(15)(q11q13)? *Am J Med Genet.* 1987 Dec;28(4):829-38.
  - [6]. ASF. Historique syndrome d'Angelman [Internet]. Syndromed'Angelman. 2019. Available from: <http://www.syndromeangelman-france.org/le-syndrome-dangelman/historique/>
  - [7]. Bower BD, Jeavons PM. The "happy puppet" syndrome. *Arch Dis Child.* 1967 Jun;42(223):298-302.
  - [8]. Williams CA, Mueller JM. Chapter 20 - Angelman Syndrome. In: Rosenberg RN, Pascual JM, editors. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition)* [Internet]. Boston: Academic Press; 2015 [cited 2019 Feb 26]. p. 219-28. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124105294000206>

- 
- [9]. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet*. 2003 Feb;40(2):87-95.
- [10]. Clayton-Smith J, Pembrey ME. Angelman syndrome. *J Med Genet*. 1992 Jun;29(6):412-5.
- [11]. Napier KR, Tones M, Simons C, Heussler H, Hunter AA, Cross M, et al. A web-based, patient driven registry for Angelman syndrome: the global Angelman syndrome registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 19];12. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5540301/>
- [12]. Jolleff N, Ryan MM. Communication development in Angelman's syndrome. *Arch Dis Child*. 1993 Jul;69(1):148-50.
- [13]. Livet M-O, Cournelle M-A, Moncla A. Retard mental et phénotypes comportementaux. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2008 Sep 30;11(4):248-54.
- [14]. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, Knoll JH, Kyllerman M, Laan LA, et al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2006 Mar 1;140(5):413-8.
- [15]. DEBULY S. ASPECTS PSYCHIATRIQUES DU SYNDROME D'ANGELMAN: A PROPOS DE SIX CAS. 1997. book.
- [16]. Shaaya EA, Grocott OR, Laing O, Thibert RL. Seizure treatment in Angelman syndrome: A case series from the Angelman Syndrome Clinic at Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav*. 2016;60:138-41.
- [17]. Tan W-H, Bird LM. Angelman syndrome: Current and emerging therapies in 2016. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(4):384-401.

- 
- [18]. Thibert RL, Larson AM, Hsieh DT, Raby AR, Thiele EA. Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatr Neurol.* 2013 Apr;48(4):271–9.
- [19]. Guerrini R, De Lorey TM, Bonanni P, Moncla A, Dravet C, Suisse G, et al. Cortical myoclonus in Angelman syndrome. *Ann Neurol.* 1996 Jul;40(1):39–48.
- [20]. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Wagstaff J. Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999 Feb;12(1):57–67.
- [21]. Angelman Syndrome – an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2019 Mar 12]. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/angelman-syndrome>
- [22]. Dagli AI, Mueller J, Williams CA. Angelman Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2019 Feb 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
- [23]. Van Buggenhout G, Fryns J-P. Angelman syndrome (AS, MIM 105830). *Eur J Hum Genet.* 2009 Nov;17(11):1367–73.
- [24]. Aguilera C, Viñas-Jornet M, Baena N, Gabau E, Fernández C, Capdevila N, et al. Novel intragenic deletions within the UBE3A gene in two unrelated patients with Angelman syndrome: case report and review of the literature. *BMC Med Genet.* 2017 21;18(1):137.

- 
- [25]. Diagnostic testing for Prader–Willi and Angleman syndromes: Report of the ASHG/ACMG Test and Technology Transfer Committee. *Am J Hum Genet.* 1996 May;58(5):1085–8.
- [26]. Dupont J, Cuisset L. Bases génétiques des syndromes de Prader–Willi et d'Angelman implications pour la conduite du diagnostic biologique. *Archives de Pédiatrie.* 1998 Apr 1;5(4):418–24.
- [27]. Driscoll DJ, Waters MF, Williams CA, Zori RT, Glenn CC, Avidano KM, et al. A DNA methylation imprint, determined by the sex of the parent, distinguishes the Angelman and Prader–Willi syndromes. *Genomics.* 1992 Aug;13(4):917–24.
- [28]. Lossie A, Whitney M, Amidon D, Dong H, Chen P, Theriaque D, et al. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *J Med Genet.* 2001 Dec;38(12):834–45.
- [29]. Bird LM. Angelman Syndrome. In: Squire LR, editor. *Encyclopedia of Neuroscience* [Internet]. Oxford: Academic Press; 2009 [cited 2019 Mar 12]. p. 375–80. Available from:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080450469014960>
- [30]. Génétique – Syndrome Angelman France [Internet]. [cited 2019 Feb 24]. Available from: <http://www.syndromeangelman-france.org/le-syndrome-dangelman/genetique/>
- [31]. Association Française du syndrome d'Angelman – AFSA [Internet]. [cited 2019 Feb 19]. Available from: <https://www.angelman-afsa.org/>

- 
- [32]. Fluss J, Korff CM. Place de l'EEG dans le diagnostic des troubles neurodéveloppementaux. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2011 Oct 1;59(6):369-75.
- [33]. Laan LA, v Haeringen A, Brouwer OF. Angelman syndrome: a review of clinical and genetic aspects. *Clin Neurol Neurosurg*. 1999 Sep;101(3):161-70.
- [34]. Luk H-M. Angelman-Like Syndrome: A Genetic Approach to Diagnosis with Illustrative Cases. *Case Rep Genet*. 2016;2016:9790169.
- [35]. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol*. 2010 Dec;68(6):944-50.
- [36]. Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Mol Syndromol*. 2012 Apr;2(3-5):186-201.
- [37]. Mullegama SV, Mendoza-Londono R, Elsea SH. MBD5 Haploinsufficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2019 Mar 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390803/>
- [38]. Schrier SA, Bodurtha JN, Burton B, Chudley AE, Chiong MAD, D'Avanzo MG, et al. The Coffin-Siris syndrome: A Proposed Diagnostic Approach and Assessment of 15 Overlapping Cases. *Am J Med Genet A*. 2012 Aug;158A(8):1865-76.
- [39]. Pescosolido MF, Stein DM, Schmidt M, Achkar CME, Sabbagh M, Rogg JM, et al. Genetic and phenotypic diversity of NHE6 mutations in Christianson syndrome. *Ann Neurol*. 2014 Oct;76(4):581-93.

- 
- [40]. de Winter CF, Baas M, Bijlsma EK, van Heukelingen J, Rutledge S, Hennekam RCM. Phenotype and natural history in 101 individuals with Pitt–Hopkins syndrome through an internet questionnaire system. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2016 Apr 12 [cited 2019 Mar 21];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4830011/>
- [41]. Stevenson RE. Alpha–Thalassemia X–Linked Intellectual Disability Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2019 Mar 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1449/>
- [42]. Fiumara A, Pittalà A, Cocuzza M, Sorge G. Epilepsy in patients with Angelman syndrome. *Ital J Pediatr*. 2010 Apr 16;36:31.
- [43]. Santini E, Klann E. Genetically Dissecting Cortical Neurons Involved in Epilepsy in Angelman Syndrome. *Neuron*. 2016 Apr 6;90(1):1–3.
- [44]. Conant KD, Thibert RL, Thiele EA. Epilepsy and the sleep–wake patterns found in Angelman syndrome. *Epilepsia*. 2009 Nov;50(11):2497–500.
- [45]. Thibert RL, Conant KD, Braun EK, Bruno P, Said RR, Nespeca MP, et al. Epilepsy in Angelman syndrome: A questionnaire–based assessment of the natural history and current treatment options. *Epilepsia*. 2009;50(11):2369–76.
- [46]. Forrest KML, Young H, Dale RC, Gill DS. Benefit of corticosteroid therapy in Angelman syndrome. *J Child Neurol*. 2009 Aug;24(8):952–8.

- 
- [47]. Cannabidiol (CBD) and Pediatric Epilepsy – Full Text View – ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Mar 27]. Available from:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02447198>
- [48]. Wheeler AC, Sacco P, Cabo R. Unmet clinical needs and burden in Angelman syndrome: a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 16;12(1):164.
- [49]. Braam W, Didden R, Smits MG, Curfs LMG. Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol.* 2008 Jun;23(6):649–54.