

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome d'Angelman

Texte du PNDS

Centre de Référence
des Déficiences Intellectuelles de
causes rares

Novembre 2021

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	1
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	3
INTRODUCTION.....	6
1 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS	7
THEME DU TRAVAIL :	7
2 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE.....	8
2.1 OBJECTIFS	8
2.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES.....	9
2.3 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	11
2.4 CADRE CLINIQUE DU SYNDROME D'ANGELMAN.....	11
2.4.1 De la naissance à 1 an.....	11
2.4.2 Entre 1 an et 3 ans	11
2.4.3 Dans l'enfance et l'adolescence	12
2.4.4 A l'âge adulte.....	12
2.4.5 Les troubles cognitifs	13
2.4.6 Le langage et la communication	14
2.4.7 Phénotype comportemental.....	16
2.4.8 Manifestations psychiatriques.....	16
2.4.8.1 Hyperactivité et troubles de l'attention.....	16
2.4.8.2 Troubles anxieux	17
2.4.8.3 Troubles du spectre de l'autisme.....	17
2.4.9 Manifestations neurologiques.....	17
2.4.10 Particularités sensorielles.....	17
2.4.10.1 Sensibilité à la température	17
2.4.10.2 Sensibilité à la douleur.....	18
2.4.10.3 Recherches sensorielles intenses.....	18
2.4.10.4 Particularités sensorielles et comportements adaptatifs.....	19
2.4.10.5 Renforcement sensoriel, social et apprentissages	19
2.4.11 Epilepsie.....	20
2.4.11.1 Les états de mal myocloniques et les absences	21
2.4.11.2 Les aspects électroencéphalographiques	21
2.4.11.3 Évolution de l'épilepsie.....	21
2.4.11.4 Les pièges diagnostiques de l'épilepsie.....	22
2.4.11.5 Impact de l'épilepsie	22
2.4.11.6 Corrélation génotype-phénotype dans l'épilepsie.....	23
2.4.12 Les troubles du sommeil.....	23
2.4.13 Les troubles de la croissance	24
2.4.14 Les troubles de l'alimentation.....	24
2.4.15 Les problèmes bucco-dentaires.....	24
2.4.16 Les problèmes ophtalmologiques	25
2.4.17 Particularités auditives	26
2.4.18 Les troubles orthopédiques	26
2.5 LA CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC ET LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	27
2.6 GENETIQUE	28
2.6.1 Les bases génétiques.....	28
2.6.2 Les bases fondamentales : la région 15q11q13 (figure 2).....	28
2.6.3 Types d'anomalies génétiques caractéristiques.....	30
2.6.3.1 Classe I : microdélétion de la région 15q11-q13.....	30
2.6.3.2 Classe II : disomie paternelle du chromosome 15	30
2.6.3.3 Classe III : anomalie de l'empreinte parentale ou défaut d'empreinte parentale	30
2.6.3.4 Classe IV : mutation du gène UBE3A	31
2.6.3.5 Classe V : Absence d'anomalie moléculaire.....	31
2.6.4 Corrélations génotype- phénotype.....	31

2.7	LES METHODES DE DIAGNOSTIC	31
2.8	CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL	32
3	ANNONCE DU DIAGNOSTIC	33
4	PRISE EN CHARGE ET ACCOMPAGNEMENT	33
4.1	OBJECTIFS	34
4.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES	34
4.3	LES TROUBLES DE LA CROISSANCE ET DE L'ALIMENTATION	34
4.4	LES TROUBLES DE LA COMMUNICATION	35
4.4.1	<i>Généralités et principes de base</i>	35
4.4.2	<i>Âge de début de la PES, fréquence et durée</i>	36
4.4.3	<i>La guidance des aidants</i>	36
4.4.4	<i>L'évaluation</i>	36
4.4.4.1	<i>La parole (et la motricité orofaciale)</i>	37
4.4.4.2	<i>Le geste et le signe manuel</i>	37
4.4.4.3	<i>Le geste naturel amélioré</i>	37
4.4.5	<i>La CAA aidée (ou avec support)</i>	37
4.4.6	<i>Compétences socles, prérequis et CAA</i>	38
4.5	LE PHENOTYPE COMPORTEMENTAL ET LES TROUBLES DU COMPORTEMENT (COMPORTEMENTS-DEFIS ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES)	39
4.6	LES TROUBLES DU SOMMEIL	40
4.6.1	<i>Rôle des parents et interventions comportementales</i>	40
4.6.2	<i>Traitements médicaux</i>	41
4.7	LES TROUBLES NEUROMOTEURS	42
4.7.1	<i>Kinésithérapie</i>	42
4.7.2	<i>Psychomotricité</i>	42
4.7.3	<i>Ergothérapie</i>	43
4.8	EPILEPSIE	43
4.8.1	<i>Choix du traitement</i>	44
4.8.2	<i>Traitements aggravants - pharmacorésistance</i>	44
4.8.3	<i>Le suivi sous traitement</i>	44
4.8.4	<i>Traitements d'urgence</i>	45
4.8.5	<i>Epilepsie et gynécologie</i>	45
4.8.5.1	<i>L'épilepsie cataméniale</i>	45
4.8.5.2	<i>Epilepsie et contraception</i>	46
4.9	LES SOINS DENTAIRES	47
4.9.1	<i>Les mesures préventives</i>	48
4.9.2	<i>Les mesures restauratrices</i>	48
4.9.3	<i>La gestion du bruxisme</i>	49
4.10	LES PROBLEMES OPHTALMOLOGIQUES	49
4.11	LES TROUBLES ORTHOPEDIQUES	49
4.11.1	<i>Rééducation et activités physiques</i>	50
4.11.2	<i>Appareillages et aides techniques</i>	51
4.11.3	<i>Les complications de la chirurgie</i>	51
4.11.4	<i>Particularités anesthésiques</i>	51
4.12	PRISE EN CHARGE GYNECOLOGIQUE ET ENDOCRINOLOGIQUE	52
4.12.1	<i>Puberté et cycle menstruel</i>	52
4.12.2	<i>Suivi gynécologique</i>	52
4.13	ÉDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT ET AMELIORATION DE LA QUALITE DE VIE	52
4.14	RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS	53
4.15	PARCOURS DE VIE DES PERSONNES	53
4.15.1	<i>De 0 à 6 ans</i>	53
4.15.2	<i>De 6 ans à l'adolescence</i>	54
4.15.3	<i>La transition vers l'âge adulte</i>	55
4.15.4	<i>L'âge adulte</i>	55

5	SUIVI DU PATIENT	56
5.1	OBJECTIFS PRINCIPAUX	56
5.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION).....	56
5.3	RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS	57
6	RECHERCHE ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....	58
6.1	ESSAIS MEDICAMENTEUX.....	59
6.2	ESSAIS DE THERAPIE GENIQUE.....	60
ANNEXE 1.	LISTE DES PARTICIPANTS	61
ANNEXE 2.	COORDONNEES DU(DES) CENTRE(S) DE REFERENCE, DE COMPETENCE ET DE(S) L'ASSOCIATION(S) DE PATIENTS	63
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	65

Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
AEEH	Allocation d'Education Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap (anciennement Auxiliaire de Vie Scolaire AVS)
AGEFIPH Handicapées	Association de gestion du fonds pour l'insertion professionnelle des personnes Handicapées
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AVS	Auxilliaire de vie scolaire (devenu AESH)
CAJ	Centres d'activité de jour
CAA	Communication Alternative et Améliorée (ou Augmentée <i>et alternative</i>)
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CAT	Centre d'aide par le travail (aujourd'hui ESAT)
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CEF	Centre de formation au travail
CLIS	Classes d'Insertion Scolaire
CMD	Consultation multidisciplinaire
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
DI	Déficience intellectuelle
EA	Entreprise adaptée
EEAP	Etablissement pour Enfants et Adolescents Polyhandicapés
EEG	Electroencéphalogramme
ESAT	Établissement et service d'aide par le travail (anciennement CAT)
FAM	Foyer d'accueil médicalisé
FIFPHFP	Fonds pour l'Insertion des Personnes Handicapées dans la Fonction Publique
HAS	Haute Autorité de Santé
HDJ	Hôpital de jour
IEM	Institut d'Education Motrice
IME	Institut médico-éducatif
IOTF	International Obesity Taskforce
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITEP	Institut thérapeutique éducatif et pédagogique
IMP	Institut médico-pédagogique
LAP	Liste des actes et prestations
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCH	Prestation de compensation du handicap
PES	Prise en soin

PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet personnel de scolarisation
QI	Quotient intellectuel
RQTH	Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SA	Syndrome d'Angelman (AS Angelman Syndrome)
SAMSAH	Service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés
SAOS	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SAVS	Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SESSAD	Service d'éducation spécialisée et de soins à domicile
SRPS	Syndrome de retard de phase de sommeil
TCRVS	Trouble circadien du rythme veille-sommeil
TED	Trouble envahissant du développement
TMD	Tomodensitométrie
TSA	Troubles du Spectre Autistique
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

Le syndrome d'Angelman (SA) est une maladie neurodéveloppementale d'origine génétique caractérisée par un déficit intellectuel sévère avec une limitation du langage, voire une absence de communication verbale expressive, des particularités morphologiques, un comportement en apparence joyeux très évocateur, des troubles de la marche et de l'équilibre (Buiting *et al.* 2016; Luk & Lo, 2016; Margolis *et al.* 2015; Victor A. Mckusick, 2018). Les enfants atteints du syndrome d'Angelman ont une apparence normale à la naissance (Clayton-Smith & Pembrey, 1992). Des difficultés alimentaires et une hypotonie peuvent apparaître dans les premiers mois de vie, suivies d'un retard du développement manifeste entre 6 mois et 2 ans. La symptomatologie typique se développe habituellement après l'âge d'1 an : retard psycho-moteur manifeste, absence de développement du langage, éclats de rires facilement provoqués, parfois inattendus avec battements des mains, ralentissement de la croissance du périmètre crânien, particularités morphologiques faciales (macrostomie, macroglossie, petites dents écartées). L'évolution se fait vers un trouble sévère du développement intellectuel, associé à des troubles moteurs variables (marche tardive, instable, mouvements maladroits), ayant amené par le passé à la dénomination du « syndrome du pantin joyeux ». L'épilepsie est fréquente, parfois difficile à dépister (état de mal absences) (Buiting, Williams, & Horsthemke, 2016; Williams, Driscoll, & Dagi, 2010) avec un aspect électroencéphalographique (EEG) souvent évocateur (activité delta triphasique à prédominance frontale de grande amplitude) (Kyllerman, 2013; Laan, Brouwer, Begeer, Zwinderman, & van Dijk, 1998; Sankar, 2005; Zori *et al.*, 1992). Les autres signes décrits sont un comportement apparemment joyeux, sociable, une hyperactivité sans agressivité, une attention réduite, une hyperexcitabilité, des troubles du sommeil une hypersensibilité à la chaleur, ainsi qu'une attraction et une fascination pour l'eau (Margolis, Sell, Zbinden, & Bird, 2015). Une hypopigmentation cutanée, irienne et choroïdienne est fréquente dans les cas associés à une délétion de la région 15q11.2-q13 (Buiting *et al.*, 2016; Clayton-Smith & Laan, 2003; Luk & Lo, 2016; Margolis *et al.*, 2015; Williams *et al.*, 2010).

Les complications médico-chirurgicales sont principalement orthopédiques, avec l'apparition fréquente d'une scoliose et de troubles locomoteurs. Les crises épileptiques persistent souvent à l'âge adulte alors qu'il semble que l'hyperactivité, les troubles de l'attention et les problèmes de sommeil aient tendance à s'améliorer. Les troubles du comportement, notamment l'anxiété, les difficultés à gérer les changements et les frustrations peuvent se majorer à l'âge adulte.

Les capacités sont variables d'une personne à l'autre, avec des progrès constants. Un accompagnement adapté est nécessaire tout au long de la vie.

Suspicion, diagnostic, conduite à tenir

Les premiers signes qui attirent l'attention apparaissent au cours de la première année mais sont peu spécifiques. Il s'agit le plus souvent de difficultés d'alimentation (reflux gastro-oesophagien, difficultés de succion-déglutition et incontinence salivaire) et d'une hypotonie axiale modérée. A noter des sourires fréquents, qui font illusion.

Chez l'enfant plus grand, le retard psychomoteur, la déficience intellectuelle, la démarche raide et saccadée, le trouble sévère de développement du langage et le comportement agité et joyeux (avec

éclats de rire fréquents parfois sans objet) permettent d'évoquer le diagnostic. Dans certains cas, une épilepsie inaugurale précoce (avant 2 ans) avec un tracé EEG évocateur peut être un signe d'appel. Une fois suspecté, le diagnostic doit être confirmé par une étude génétique de la région 15q11-q13. L'anomalie moléculaire ainsi identifiée est indispensable pour établir le conseil génétique. Le risque de récurrence est très variable en fonction de l'anomalie moléculaire sous jacente (Buiting *et al.*, 2016).

Rôle du médecin traitant

- Dépister précocément un trouble du neurodéveloppement et mettre en place les mesures de soutien (psychomotricité, orthophonie, kinésithérapie adaptée...).
- Evoquer l'hypothèse d'une maladie rare et orienter l'enfant vers un service de neurologie pédiatrique ou de génétique pour confirmer le diagnostic, organiser le suivi et la prise en charge et accompagner les parents.
- Veiller à ce que le suivi du patient soit bien réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du syndrome d'Angelman, selon les recommandations du PNDS.
- Surveiller la croissance et l'état nutritionnel du patient.
- Surveiller le développement psychomoteur et participer à l'organisation de la prise en charge éducative et rééducative avec le soutien parental.
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.
- Assurer le suivi médical habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) : vaccinations, dépistages....
- Veiller à l'accès aux soins courants (ophtalmologiques, gynécologiques, dentaires, ORL...).
- Accompagner la transition enfant-adulte.
- Soutenir psychologiquement les familles au moment de l'annonce du diagnostic ou de l'apparition de complications sévères.
- Informer sur les aides sociales et faire les certificats nécessaires : ALD, exonération du ticket modérateur, CERFA pour les demandes à la MDPH

Information utile « contacts utiles »

Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Coordonateur : Dr Delphine Héron, Génétique Médicale, AP-HP Sorbonne Université, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière et Hôpital Armand Trousseau, Paris

Contact : Anne Faudet - anne.faudet@aphp.fr – Tel : 01.42.16.13.87

Adresse : UF de Génétique clinique, Département de Génétique, 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13

DéfiScience - Filière de santé « Maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle » - <http://www.defiscience.fr>

Informations générales - source Internet

<http://www.orpha.net>

Associations de patients :

- AFSA - Association Française du Syndrome d'Angelman

Tel 01 77 62 33 39

www.angelman-afsa.org – contact@angelman-afsa.org

- Syndrome Angelman-France

Tel :06 15 32 20 20

www.syndromeangelman-France.org - contact@syndromeangelman6france.org

Introduction

Le syndrome d'Angelman (SA) est une maladie neurodéveloppementale d'origine génétique caractérisée par une déficience intellectuelle sévère avec une limitation du langage, voire une absence de la communication verbale expressive, des particularités morphologiques, un comportement en apparence joyeux, des troubles de la marche et de l'équilibre (Buiting *et al.*, 2016; Luk & Lo, 2016; Margolis *et al.*, 2015; Victor A. Mckusick, 2018).

La première description du syndrome a été faite en 1965 par Harry Angelman, pédiatre anglais, sous le nom de « Puppet Children ». Deux ans plus tard, en 1967, Bower rapporte deux autres patients et propose alors le terme de « Happy Puppet Syndrome » (Bower & Jeavons, 1967). Plusieurs publications ont suivi (Fisher, Burn, Alexander, & Gardner-Medwin, 1987; Pashayan, Singer, Bove, Eisenberg, & Seto, 1982; Robb, Pohl, Baraitser, Wilson, & Brett, 1989; Williams & Frias, 1982) et se sont intensifiées à partir de l'année 1987 (Yamada & Volpe, 1990), année de la découverte d'une des anomalies génétiques caractéristiques (la microdélétion du chromosome 15).

Le SA est aujourd'hui bien caractérisé sur le plan clinique et génétique, après un grand nombre de publications sur de larges cohortes de patients. Il est caractérisé par un phénotype comportemental particulier (sourires fréquents et accès de rire facilement provoqués) chez des enfants ayant une déficience intellectuelle sévère, une quasi-absence de langage, des troubles de l'équilibre, des particularités morphologiques, une microbrachycéphalie postnatale et une épilepsie quasi-constante (Clayton-Smith & Laan, 2003; Margolis *et al.*, 2015; Williams *et al.*, 2010).

Sa prévalence semble comprise entre 1/10 000 et 1/20 000 individus d'après des études récentes (Bird, 2014; Buiting *et al.*, 2016; Dagli, Mueller, & Williams, 1993; Duca *et al.*, 2013; Kyllerman, 2013; Margolis *et al.*, 2015), mais il est probablement encore sous-diagnostiqué.

La fréquence des différents signes cliniques a pu être précisée, permettant de repérer les traits constants du syndrome. L'histoire naturelle du développement a également été décrite, avec des éléments constants, ainsi que des variations possibles de certains symptômes (Clayton-Smith & Laan, 2003; Clayton-Smith & Pembrey, 1992; Smith, 2001). Ainsi, des critères de diagnostic clinique ont été établis dès 1995, puis révisés en 2006 (Williams, Angelman, *et al.*, 1995; Williams *et al.*, 2006). Ils sont une aide précieuse au diagnostic.

Sur le plan génétique (cf. chapitre 2.6), différents mécanismes peuvent être à l'origine du SA, tous caractérisés par une absence de contribution de la région 15q11.2-13 maternelle : délétion d'origine maternelle de la région critique 15q11.2-q13 (60 à 75 % des cas), disomie uniparentale paternelle (2 à 5 % des cas), défaut d'empreinte (2 à 5 %) et mutation du gène UBE3A (10 % des cas). L'anomalie génétique en cause reste non identifiée dans 5 à 26 % des cas (Bird, 2014; Buiting *et al.*, 2016; Mertz *et al.*, 2013).

1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés l'approche diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du SA. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement autorisés ou remboursés.

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc... Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint du SA. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr) et sur le site de la Filière Nationale DéfiScience. <http://www.defiscience.fr/>.

Thème du travail :

Questions auxquelles le travail répond

- Les symptômes et signes devant amener à évoquer le diagnostic
- Les méthodes pour confirmer le diagnostic
- L'évaluation des patients
- La prise en charge et le suivi
- Le passage à l'âge adulte
- Le conseil génétique

2 Diagnostic et évaluation initiale

Le diagnostic du syndrome d'Angelman se fait par la combinaison du phénotype clinique et de l'étude génétique ciblée (moléculaire et/ou cytogénétique) selon les critères du consensus international (Williams *et al.*, 2006). Figure 1

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

À la naissance, les enfants n'ont pas de troubles apparents.

Signes cliniques constants : présents chez tous, mais avec des variations de sévérité suivant les types génétiques.

- Retard moteur
- Troubles de l'équilibre : marche tardive et instable
- Hyperagitation avec difficultés gestuelles : mouvements maladroits et saccadés
- Sourires et rires facilement provoqués, parfois inattendus et difficiles à contrôler, hyperexcitabilité
- Difficultés de concentration, hyperactivité
- Langage quasi absent ou réduit à quelques mots, mais la compréhension et les interactions par gestes, supports visuels, sont meilleures
- Déficience intellectuelle

Signes fréquents (dans plus de 80% des cas : plus fréquents dans certains types génétiques)

- Crises d'épilepsie débutant généralement avant l'âge de 3 ans avec des anomalies particulières de l'électroencéphalogramme (EEG) qui peuvent contribuer au diagnostic
- Myoclonies : petites secousses des mains et des doigts donnant l'impression d'un « tremblement » irrégulier, clignements inhabituels des yeux
- Troubles du sommeil plus importants dans l'enfance mais possibles à tous les âges
- Ralentissement de la croissance du périmètre crânien, dans les deux premières années

Signes associés (dans plus de 50% des cas : plus fréquents dans certains types génétiques)

- Troubles d'alimentation :
 - Difficultés de succion et de déglutition
 - Difficultés de mastication
 - Incontinence salivaire : bavage
 - Reflux gastrique très fréquent
- Particularités physiques mineures [repérables par les généticiens]
 - Hypopigmentation de la peau (peau pâle), ainsi que des cheveux et des yeux : plus clairs comparés à ceux de la famille (en cas de délétion)
 - Strabisme
- Troubles du comportement ou particularités comportementales :
 - Attraction et fascination par l'eau, et certains objets brillants
 - Anomalies du comportement alimentaire chez l'adolescent avec appétit augmenté et risque de surpoids pouvant aller jusqu'à l'obésité.
 - Réactions émotives excessives, anxiété, difficultés à gérer les changements et les frustrations (se majorent avec l'âge)
- Troubles orthopédiques : une scoliose et des déformations des articulations (genoux et pieds) sont possibles.

Figure 1 Critères Diagnostiques (Williams, C. A., A. L. Beaudet, J. Clayton-Smith, J. H. Knoll, M. Kyllerman, L. A. Laan, R. E. Magenis, A. Moncla, A. A. Schinzel, J. A. Summers and J. Wagstaff, 2006)

2.1 Objectifs

- Détecter précocément la maladie à partir des signes cliniques et para-cliniques (EEG)
- Confirmer le diagnostic par des tests génétiques adaptés
- Faire l'annonce du diagnostic selon les bonnes pratiques
- Rechercher les comorbidités
- Informer sur l'évolution attendue (incluant complications et surhandicaps) et sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi régulier.
- Mettre en place une prise en charge spécifique et un suivi régulier

- Expliquer l'importance de connaître l'anomalie génétique précise, en particulier pour le conseil génétique.
- Préciser lors d'une consultation dédiée le conseil génétique et la possibilité d'un diagnostic prénatal le cas échéant
- Évaluer les ressources familiales
- Mettre en place un accompagnement parental
- Demander l'exonération du ticket modérateur
- Informer sur les prestations et les aides apportées par la MDPH
- Remplir le dossier MDPH et faire les demandes ad hoc

2.2 Professionnels impliqués

L'évaluation initiale est le plus souvent coordonnée en milieu hospitalier par le neuropédiatre et /ou le généticien clinicien, en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant. Selon les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes détaillés dans le tableau suivant.(tableau 1)

Spécialistes impliqués	Rôle
Médecin généraliste Pédiatre libéral	Repérage, dépistage et orientation en milieu spécialisé Coopération avec les spécialistes Soins courants
Neuropédiatre Génétiicien clinicien	Diagnostic et évaluation initiale Coordination de la prise en charge globale Conseil génétique
Gastro-entérologue pédiatre/adulte Diététicien(ne) Médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR) Chirurgien orthopédiste pédiatrique Pédopsychiatre/psychiatre Ophtalmologiste Endocrinologue pédiatre/adulte	Prise en charge médico-chirurgicale à différents âges
Pneumo-pédiatre Pédiatre ayant une expertise dans le sommeil de l'enfant Oto-rhino-laryngologiste Médecin expert dans la prise en charge de la douleur Réanimateur	Médecins impliqués selon les besoins spécifiques des patients
Kinésithérapeute Psychomotricien Ergothérapeute Orthophoniste Orthoptiste Etc...	Rééducation
Assistant social Éducateur spécialisé Psychologue Etc.....	Prise en charge médico-sociale et psychologique
Gynécologue Dentiste, Orthodontiste Etc...	Soins courants

Tableau 1 : liste et rôle des spécialistes impliqués

2.3 Circonstances de découverte

Il n'y a pas de troubles apparents à la naissance. Le SA est souvent suspecté entre 6 mois et 3 ans du fait du retard psychomoteur et d'une absence de langage, associés à un sourire facile, des éclats de rire inattendus et des particularités morphologiques. Des signes peu spécifiques peuvent néanmoins être présents plus tôt comme des difficultés alimentaires ou une hypotonie, parfois des tremblements ou une agitation inhabituelle. Le diagnostic devient plus évident après l'âge de 6 mois où les caractéristiques faciales sont plus prononcées, le retard psychomoteur et l'ataxie plus visibles ainsi que les troubles du comportement spécifiques comme les rires excessifs et l'hyperexcitabilité. Les troubles du langage sont aussi plus faciles à détecter avec l'âge. La courbe du périmètre crânien ralentit.

L'épilepsie peut également être un signe d'appel du SA. Les premières crises d'épilepsie apparaissent souvent entre un et trois ans, sont de nature variée et parfois trompeuses, telles que myoclonies, absences atypiques... (Duca DG 2013, Kyllerman M 2013, Buiting K, Williams CA 2010). Le tracé EEG est assez caractéristique et peut être évocateur.

2.4 Cadre clinique du syndrome d'Angelman

Il est bien défini cliniquement si l'on retient ses traits constants : rires facilement provoqués, ataxie, déficience intellectuelle sévère, absence de langage, microcéphalie postnatale modérée et épilepsie dans 90% des cas (Duca *et al.* 2013).

Si les critères cliniques sont relativement bien définis et homogènes, il existe des variations de gravité notables concernant en particulier l'ataxie, les possibilités cognitives et de communication et l'épilepsie, en corrélation avec les différents types d'anomalies génétiques (Buiting *et al.*, 2016; Clayton-Smith & Laan, 2003)

2.4.1 De la naissance à 1 an

L'histoire anté et périnatale est habituellement sans particularité. Les premiers signes qui attirent l'attention apparaissent au cours de la première année. Ils sont peu spécifiques. Il s'agit le plus souvent de difficultés d'alimentation (difficulté de succion et régurgitations) et d'une hypotonie axiale modérée. Un retard de développement psychomoteur s'affirme entre 6 et 9 mois. L'apparence joyeuse peut masquer un temps le retard psychomoteur mais on remarque vite que le sourire habituel ne correspond pas à une réponse sociale adaptée. La préhension des objets débute vers 6 – 7 mois mais de façon très saccadée. La station assise sans appui est acquise en moyenne vers 1 an. L'examen neurologique montre un infléchissement de la courbe du périmètre crânien pour se stabiliser autour de – 2DS vers 1 an. (Clayton-Smith & Pembrey, 1992).

2.4.2 Entre 1 an et 3 ans

Le diagnostic peut être fortement suspecté car tous les signes caractéristiques sont présents à cet âge. Le retard des acquisitions psychomotrices est manifeste de même que la déficience intellectuelle. La marche est retardée, acquise vers 3-4 ans en moyenne, longtemps très instable en raison d'une ataxie. L'incidence de la non-ambulation est autour de 10 % dans la littérature, mais cela peut être

amélioré par le diagnostic précoce et les interventions adéquates. La motricité est souvent saccadée avec parfois des accès de tremblements. Le périmètre crânien reste stable autour de -2DS (Laan, v Haeringen, & Brouwer, 1999).

L'absence de développement du langage contraste avec une compréhension qui semble plutôt meilleure. Ces enfants prononcent le plus souvent quelques syllabes plutôt que des mots avec d'importantes difficultés articulatoires (Laan *et al.*, 1999).

Leur comportement présente des traits remarquables et constants. Il se caractérise par des rires fréquents et facilement provoqués. Les accès de rire provoqués par la moindre stimulation témoignent de l'hyperexcitabilité de ces enfants, associée à une agitation motrice et une instabilité souvent majeure. Des troubles du sommeil importants sont quasi-constants dans les premières années (Bird, 2014; Kalsner & Chamberlain, 2015).

Une épilepsie est présente dans la grande majorité des cas. Les crises inaugurales surviennent très souvent dans un contexte fébrile. Les crises les plus fréquentes sont des crises atoniques ou des absences. Des états d'absence avec des myoclonies peuvent s'observer. Ils peuvent être peu évidents à repérer surtout chez le nourrisson. L'EEG, même en l'absence de crises, peut présenter des caractéristiques particulières (Laan *et al.*, 1999), décrites plus loin.

Les particularités morphologiques faciales sont repérables, caractérisées par une énoptalmie, une hypoplasie malaire, une bouche large avec des dents écartées et une protrusion de la langue. Un strabisme et une hypopigmentation cutanée sont des signes fréquents (Williams, Zori, *et al.*, 1995).

2.4.3 Dans l'enfance et l'adolescence

Les signes cliniques constants sont la déficience intellectuelle, la quasi-absence de langage, l'ataxie avec une démarche raide et saccadée et le phénotype comportemental. Durant cette période, une amélioration de certains signes comportementaux est souvent observée avec une diminution de l'hyperexcitabilité et la diminution voire la disparition des troubles du sommeil.

Par contre, les manifestations anxieuses et l'intolérance à la frustration sont souvent plus marquées. Des manifestations d'agressivité envers l'entourage peuvent être observées, très probablement induites par les difficultés à communiquer verbalement, sources de frustration. D'où l'importance de développer, à tout âge, un accès à la CAA adaptée. Les particularités morphologiques faciales sont plus évidentes, un prognathisme apparaît. Le PC reste stable autour de -2DS.

La fréquence des crises d'épilepsie est variable. Une amélioration est très souvent obtenue avec un traitement anticomitial adapté mais une récurrence des crises peut être observée.

D'autres signes cliniques, considérés comme mineurs dans les critères diagnostiques peuvent survenir à cet âge. Il s'agit en particulier des problèmes orthopédiques, tels une scoliose et/ou des pieds plats valgus. Des problèmes endocrinologiques ont également été rapportés comme une puberté précoce ou retardée (Smith, 2001).

2.4.4 A l'âge adulte

Le SA est responsable d'une déficience intellectuelle sévère avec une autonomie réduite.

La majorité des problèmes cliniques de l'enfance persistent à l'âge adulte, en particulier l'épilepsie même si les crises ont plutôt tendance à diminuer en fréquence et en gravité). On note souvent une diminution de la mobilité physique (parfois avec une scoliose progressive) et des problèmes gastro-intestinaux tels que le reflux.

L'activité physique générale diminuant avec l'âge, on observe une augmentation de la rigidité musculaire et/ou des tremblements. La mobilité peut être plus difficile en raison de l'hypertonie des membres et de l'apparition de contractures, du développement de la scoliose thoracique et d'une volonté moins importante à se mobiliser. Une obésité a été signalée chez certains patients, se développant généralement à l'adolescence, mais évoluant rarement vers une obésité morbide (Buiting *et al.*, 2016). La fertilité est à priori normale (Laan, den Boer, Hennekam, Renier, & Brouwer, 1996; Smith, 2001). Des problèmes ophtalmologiques ont été décrits avec en particulier l'apparition d'un kératocône.

Sur le plan du vieillissement, des patients d'une soixantaine d'années ont été rapportés (Buiting *et al.*, 2016). Globalement, la qualité de vie est relativement bien préservée. L'espérance de vie n'est pas vraiment connue, probablement un peu diminuée. La mortalité associée à cette affection est susceptible d'avoir un aspect bimodal avec quelques décès précoces attribuables aux complications de crises d'épilepsie graves, ou à des événements accidentels (les personnes atteintes du SA peuvent être très curieuses, hyperactives et exploratrices, ce qui, en combinaison avec leurs capacités cognitives et expressives diminuées augmente les risques de blessures accidentelles (Buiting *et al.*, 2016).

2.4.5 Les troubles cognitifs

De façon générale, les facultés cognitives des patients présentant ce syndrome semblent très altérées. Cependant, les moyens de mesure actuels sous-estiment probablement les capacités. Un fait tout à fait remarquable est la dissociation entre l'absence d'expression du langage oral et la compréhension qui semble en partie préservée (selon le niveau de développement) (Bonello 2017, Bower 1967). L'association à un déficit d'attention, à une incoordination psychomotrice et à la participation aléatoire des patients aux épreuves de tests compromet la mesure correcte de leurs capacités. De ce fait, le résultat des évaluations est souvent très péjoratif. La compréhension verbale des éléments du quotidien est plutôt satisfaisante. Les patients atteints de SA sont très observateurs et curieux. La participation active des patients aux propositions d'apprentissage est souvent conditionnée par leurs centres d'intérêt, pour arriver à leurs fins, une réelle ténacité peut être observée spontanément dans la vie de tous les jours. Tous les patients peuvent développer leurs capacités intellectuelles et accéder à de nouveaux apprentissages sous certaines conditions, en particulier en fonction du cadre d'apprentissage, des progressions pédagogiques et du matériel adapté utilisé. Les objectifs fixés doivent être en lien avec la vie actuelle ou future. Au regard des troubles attentionnels, les situations de relation duelles régulières s'avèrent nécessaires pour permettre aux patients de développer le maximum de leurs compétences. Les activités de groupe sont également essentielles, les patients utilisant alors leurs capacités d'imitation pour reproduire ce qu'ils ont vu. Ils sont capables de participer à de telles activités, beaucoup observent et reproduisent dans un second temps. Ils peuvent assurer des responsabilités simples de la vie quotidienne dans un groupe.

Les patients SA ont plutôt une très bonne mémoire des visages et des lieux. Ils apprennent plus facilement avec une personne qu'ils apprécient. Sur le plan de la relation et de la communication, ils sont en général très sociables, établissent facilement un contact avec leur entourage familial et manifestent leurs sentiments et émotions.

Chez les jeunes adultes, on observe une capacité préservée de poursuivre des apprentissages et il n'a pas été noté de détérioration des facultés avec l'âge. L'agitation motrice et les troubles attentionnels

diminuant avec l'âge, les patients apprennent parfois plus facilement à l'âge adulte et peuvent le faire tout au long de leur vie. Dans la vie quotidienne, leur autonomie est relative. Ils ont en règle générale besoin d'une aide pour s'habiller. Ils peuvent acquérir la propreté même très tard. Ils sont capables de manger seul. Ils savent demander de l'aide. Des aides techniques sont parfois très utiles pour favoriser cette autonomie (ex : couverts, sièges adaptés).

Il existe des variations inter-individuelles notables. Certains ont une déficience intellectuelle très sévère avec un déficit d'attention marqué, plus particulièrement les patients ayant une épilepsie difficile à contrôler de même que ceux présentant une ataxie sévère. L'environnement et l'accompagnement proposés jouent également un rôle. Au delà du syndrome, la personnalité de chacun est à prendre en compte, les patients ont tous une identité propre qui doit être respectée pour leur permettre de s'épanouir.

2.4.6 *Le langage et la communication*

Malgré des variabilités inter-individuelles importantes, le profil langagier et communicatif des personnes avec le SA associé en général : (1) une limitation très importante voire une absence totale de parole; (2) des compétences réceptives toujours meilleures qu'expressives ; (3) des stratégies compensatrices via la communication corporelle, la gestualité manuelle et l'action ; (4) une dominance de la communication non symbolique et des actes communicatifs de type demandes ou refus, avec la possibilité d'améliorer ces deux versants du langage via l'usage de la communication augmentée *et alternative* (CAA) avec support.

La parole en expression

La parole est absente ou quasi-absente chez plus de 70% des personnes avec le SA (Pearson *et al.*, 2019). Le retard de langage est clair à l'âge de 2 ans mais des difficultés sont visibles de manière très précoce, avec en particulier une pauvreté des émissions vocales : les nourrissons avec le SA pleurent moins, se manifestent moins et ne babillent pas ou très peu et très tard (Wheeler *et al.* 2017). Les vocalisations prennent souvent la forme de manifestations réflexes de type rire ou cri (Grieco *et al.* 2018). Des productions dissyllabiques avec essentiellement des consonnes bilabiales (p, m, b) et la voyelle « a » peuvent apparaître dès 10 mois, parfois sous forme de babillage canonique, mais ne sont alors pas utilisées pour désigner une personne ou un objet de manière claire. Le profil reste complexe tout au long de la vie et évoque une apraxie et une dyspraxie sévère (Grieco *et al.* 2018, Wheeler *et al.* 2017). Le répertoire des sons articulés est très limité et comprend essentiellement des voyelles isolées et plus rarement des syllabes de type consonne-voyelle (Grieco *et al.* 2018), suggérant des difficultés dans le placement de la langue, le contrôle du voisement et l'arrondissement des lèvres. Quand la personne parvient à produire des mots, le vocabulaire est en général limité entre 2 et 15 mots avec une moyenne de 5 mots et une articulation approximative (Wheeler *et al.* 2017, Pearson *et al.* 2019). Le niveau expressif atteint rarement celui des enfants de 1 an à développement typique (Keute *et al.*, 2020). A noter qu'une minorité peut atteindre une centaine de mots ou plus et cette capacité s'accroît avec l'âge.

La parole en réception

La communication verbale réceptive est toujours meilleure que la communication expressive (Pearson *et al.*, 2019 ; Keute *et al.* 2020). Les niveaux de compréhension sont comparables à ceux

des enfants à développement typique entre 5 et 24 mois (Keute *et al.* 2020 ; Gentile *et al.* 2010 ; Williams *et al.* 2006). Cependant, la variabilité inter-individuelle est grande et selon les parents, les évaluations normées sous-estiment les capacités réceptives de leur enfant (Gentile *et al.* 2010). Sur le plan clinique, il est généralement observé qu'en grandissant, les personnes avec le SA augmentent leur capacité de concentration et donc également leur capacité de compréhension. La diminution des traitements antiépileptiques à cette période de la vie joue probablement également un rôle.

Les personnes avec le SA répondent à des instructions claires et données en contexte. Leur compréhension de certains mots est visible précocement dans l'orientation du regard, les réactions corporelles, puis les actions. Nous disposons de peu de données sur l'apport de l'usage de la CAA sur la compréhension des personnes. L'usage des gestes et des images, la modulation de la voix sont des éléments qui peuvent favoriser l'attention de la personne et donc potentiellement sa compréhension du langage.

La communication non verbale et non symbolique.

La plupart des enfants et adultes avec le SA peuvent utiliser un répertoire varié de modes de communication, qu'ils adaptent selon l'interlocuteur, le contexte, leurs attentes, la tâche réalisée etc. (Light & Drager, 2005). Les formes de communication les plus fréquemment observées sont non-symboliques. Les vocalisations, dans les limites décrites ci-dessus, sont utilisées par la plupart des personnes avec le SA. C'est aussi le cas de la manipulation physique des autres personnes (i.e. diriger la main de l'interlocuteur pour lui faire faire quelque chose). La modalité la plus fréquemment utilisée est le geste spontané ou « naturel » (Calculator, 2013 ; Pearson *et al.*, 2019). Ainsi, 75% des personnes avec le SA tendent la main vers des objets hors de portée ; 50 à 100% font des mouvements pour attirer l'attention de leur interlocuteur vers quelque chose et 40 à 55% utilisent des gestes déictiques spécifiques comme le pointage manuel (Pearson *et al.*, 2019). Les gestes représentatifs sont plus rares. Les comportements communicatifs non verbaux peuvent dérouter l'interlocuteur, qui ne les perçoit pas toujours comme significatifs et intentionnels (Cataix Nègre, 2011). Même s'ils dominent la communication des personnes avec le SA, ils ne couvrent pas l'ensemble des besoins communicatifs, surtout en dehors de l'entourage familial.

La communication symbolique et les fonctions de la communication.

D'une manière générale, la communication symbolique est plus rare mais elle peut être présente sous forme de mots, de signes, d'usage d'objets et/ou d'images de différents types (Pearson *et al.* 2019). Les questionnaires aux familles font état de l'usage des signes par 50% des personnes, avec en général moins de 10 signes (Calculator, 2013). Ils sont souvent réalisés de manière approximative et peuvent être difficiles à identifier par des interlocuteurs non familiers. L'usage de supports de communication avec ou sans technologie (CAA avec support) est de plus en plus fréquent. Les études aux USA rapportent qu'environ la moitié des personnes avec le SA utilisent une tablette avec sortie vocale, avec un apport bénéfique à différents niveaux dans 70% des cas. La CAA robuste, offrant un vocabulaire riche et couvrant l'ensemble des actes de communication, est de plus en plus utilisée sous forme de classeur papier ou sous forme de tablette avec sortie vocale. La littérature scientifique spécifique au SA dispose encore de peu de données sur l'usage de ces outils et ne permet pas d'évaluer l'effet de la complexité des vocabulaires utilisés sur le symbolisme et la variété des actes de communication produits. En revanche, la littérature sur le handicap sévère en général souligne le fait

que ces outils sont incontournables au quotidien pour développer les différentes fonctions de la communication et du langage (Beukelman & Light, 2020). Il est donc indispensable de proposer une CAA avec support le plus précocement possible (Wheeler *et al.*, 2017) et qui permette l'expression de l'ensemble des actes communicatifs (Brady *et al.* 2016).

Il est important de souligner que les travaux récents décrivent des compétences symboliques et des actes de communication plus évolués que les articles plus anciens (Pearson *et al.* 2019). Le développement de l'usage de la CAA, qui ne se limite pas à l'expression des demandes et de l'inclusion, peut contribuer à expliquer ces différences. D'autre part, les compétences varient selon l'étiologie du syndrome et sont généralement plus développées dans les formes sans délétion que celles avec délétion, que ce soit pour la parole (en réception et en expression), le geste ou l'usage de la CAA avec support. Il existe pour chaque compétence des cas particuliers qui se distinguent par des capacités bien meilleures que la moyenne pour des raisons encore non explorées (cf. des personnes qui produisent jusqu'à 200 signes, des niveaux de compréhension comparables à des enfants de 4 ans). L'évolution des compétences après l'âge de 6-8 ans a été peu explorée mais la pratique de terrain suggère une progression, notamment dans l'usage des outils de CAA (exemple de personnes adultes qui apprennent avec des tablettes à pointer sur des tableaux de plus de 70 icônes).

2.4.7 *Phénotype comportemental*

Le comportement très caractéristique des patients SA, repéré dès les premières descriptions, correspond à un profil psychologique particulier. Il répond au concept de phénotype comportemental. Il est un des principaux éléments du diagnostic, chez le jeune enfant tout particulièrement.

L'élément constant et le plus marquant du syndrome est le sourire habituel de ces enfants qui leur donne une apparence joyeuse, et qui peut être trompeur quant au développement. Ce sourire facile et trop fréquent est présent très précocement dès l'âge de 1 à 3 mois. Il ne correspond pas à une réponse sociale adaptée et on peut noter que l'intérêt pour l'entourage et les interactions restent très pauvres. Dès l'âge de 10 semaines, le rire facilement provoqué peut apparaître. Bien que ces accès deviennent très vite fréquents et difficiles à contrôler, les parents le signalent rarement spontanément. Ils sont remarqués à l'examen qui le déclenche volontiers, puis toujours retrouvés à l'interrogatoire rétrospectif. Ces accès de rire ne sont pas réellement spontanés mais volontiers déclenchés par une stimulation, même inadéquate. Ces accès sont prolongés et deviennent vite incontrôlables. Ils s'accompagnent d'une grande agitation psychomotrice avec battements des avants-bras, témoignant d'une hyperexcitabilité.

2.4.8 *Manifestations psychiatriques*

2.4.8.1 *Hyperactivité et troubles de l'attention*

L'hyperactivité, le déficit d'attention, l'instabilité sont des traits constants et présents dans la petite enfance et tendent à s'améliorer avec l'âge. Une attention particulière est nécessaire dans l'enfance du fait que les patients n'ont aucune notion du danger. Ils ont une attirance particulière pour l'eau, et réclament le bain qui peut déclencher parfois chez eux de grands accès de rires avec un état de forte excitation.

2.4.8.2 *Troubles anxieux*

Des travaux récents rapportent une prévalence des troubles anxieux en lien avec la séparation d'un aidant familial chez 40% des personnes porteuses de SA, notamment les adolescents et les adultes.

2.4.8.3 *Troubles du spectre de l'autisme*

Les traits autistiques étaient jusqu'à là considérés comme exceptionnels. Néanmoins une méta-analyse récente (Richards *et al.* 2015) fait état d'une prévalence globale de 34% de troubles du spectre autistique associés au SA, indépendamment du génotype sous-jacent. Cependant, il apparaît une forte corrélation entre la comorbidité de troubles du spectre autistique et le génotype par délétion où la prévalence est décrite entre 50 et 81% (Sahoo, 2006 ; Trillingsgaard, A. & Østergaard, J. R, 2004). Une évaluation spécialisée concernant le diagnostic associé de troubles du spectre autistique revêt une importance particulière, notamment pour les sujets porteurs de génotype par délétion à un âge précoce, en vue d'adapter l'accompagnement comportemental aux besoins des enfants.

Dans la grande majorité des cas toutefois, les patients cherchent à communiquer et à entrer en relation. Il est à noter une bonne faculté de mémorisation des visages. Les difficultés de communication et les particularités sensorielles contribuent aux troubles fréquemment constatés du comportement, à l'égard de leur entourage (mordre, pincer, tirer les cheveux).

2.4.9 *Manifestations neurologiques*

Il existe dans les deux premières années de vie une hypotonie axiale modérée qui s'améliore progressivement. A l'inverse, les membres sont le plus souvent hypertoniques rendant ces nourissons raides à l'examen clinique. Les réflexes ostéotendineux sont vifs.

L'ataxie est très fréquente, rendant la station assise puis la marche longtemps très instable. La motricité des membres est très particulière, saccadée, avec parfois un tremblement intentionnel variable d'un moment à l'autre. Il s'agit en réalité de myoclonies segmentaires. L'association de l'ataxie et de l'hypertonie des membres inférieurs rend compte des particularités de la démarche de ces enfants et adultes. Elle est instable, avec les jambes raides et écartées ; les membres supérieurs sont levés, coudes fléchis avec une agitation saccadée (ayant fait évoquer l'attitude d'un pantin).

A l'âge adulte, il est fréquent de constater une réduction de la mobilité en raison de l'hypertonie des membres associée à l'apparition de problèmes orthopédiques.

L'épilepsie, très fréquente, est traitée au paragraphe 2.4.11

2.4.10 *Particularités sensorielles*

Les particularités sensorielles du SA font partie intégrante de la description syndromique de la maladie et sont indissociables du comportement stéréotypé de ce syndrome.

2.4.10.1 *Sensibilité à la température*

Les sujets porteurs du SA présentent une réaction atypique à la chaleur dont les retentissements au quotidien peuvent être variés (Grieco, *et al.* 2019; Willgoss, *et al.* 2020). En premier lieu, cette sensibilité peut donner lieu à une sélectivité alimentaire en fonction des températures. Dans la vie quotidienne, cette réaction atypique peut être à l'origine de l'évitement de certaines activités ou de mise en danger (notamment par recherche spécifique d'objets pour la température qu'ils dégagent).

Les personnes avec SA présentent une perturbation de la régulation de la température corporelle, une sensibilité accrue à la chaleur et une sudation excessive en cas de forte chaleur. En outre, l'hyperthermie (au cours d'un épisode de fièvre ou de forte chaleur) est un facteur déclenchant connu de crise d'épilepsie par abaissement significatif du seuil épileptogène dans le SA, même pour une variation modérée de température (Fiumara, A. *et al.* 2010; Born, *et al.* 2021; Samanta, 2021).

2.4.10.2 *Sensibilité à la douleur*

La réaction à la douleur chez les enfants atteints du SA apparaît également atypique. Évaluée au moyen de questionnaires parentaux par plusieurs auteurs, la réaction à la douleur apparaît retardée et atténuée (Dan 2008 ; Walz & Baranek 2006). Ces données apparaissent cependant en contradiction avec les données expérimentales qui suggèrent une hyperalgie chez les modèles animaux de SA (McCoy *et al.* 2017). Compte-tenu de la déficience intellectuelle et de la communication expressive très altérée dans ce syndrome, les sujets pourraient avoir des difficultés à exprimer la douleur, et les modèles animaux pourraient également ne pas résumer les caractéristiques cliniques du syndrome. Cependant, bien qu'incomplètement comprise, la perturbation de la perception algique chez les sujets atteints de SA nécessite une attention particulière pour tout acte de soin et pour les gestes du quotidien (alimentation, habillage, déshabillage, brossage de dents, chaussage...). En outre, la prévalence de troubles digestifs douloureux tels que le reflux gastro-oesophagien et la constipation ainsi que les complications orthopédiques dans le SA nécessitent une vigilance particulière pour leur diagnostic et leur traitement. De manière générale, une douleur doit être recherchée devant l'émergence de comportements d'auto ou d'hétéro-agressivité et devant toute modification comportementale brutale chez les enfants et adultes atteints du SA.

La réalisation d'un profil de douleur pédiatrique (PDP) permet d'avoir une vigilance spécifique sur cette problématique et est recommandée chez les enfants bénéficiant d'un accompagnement par des professionnels éducatifs, de rééducation ou de soins. Dans un contexte douloureux aigu, l'utilisation d'une échelle de douleur type Grille d'Évaluation de la Douleur-Déficience Intellectuelle (GED-DI) ou Face Legs Activity Cry Consolability modifiée pour la personne en situation de handicap (rFLACC) pour l'adaptation de la prise en charge antalgique est facile et rapide d'utilisation.

Chez les adultes, notamment ceux accompagnés en institution résidentielle, une vigilance similaire quant à la douleur ou l'inconfort doit être réalisée par l'utilisation d'une échelle validée telles que l'échelle d'Expression Douleur Adulte et Adolescent Polyhandicapés (EDAAP).

L'évaluation de la douleur d'enfants et d'adultes atteints du SA au moyen d'échelles adaptées ne doit cependant pas constituer une condition exclusive à une prise en charge antalgique adaptée : l'expertise et la collaboration des proches aidants sont une aide indispensable et complémentaire. Finalement, devant une suspicion de douleur, d'inconfort ou de sensation gênante, un questionnement doit être systématiquement fait à la personne concernée de manière adaptée à ses capacités de compréhension et à son handicap. L'absence de langage oral des personnes atteintes de SA impose donc l'utilisation d'outils adaptés.

2.4.10.3 *Recherches sensorielles intenses*

De manière stéréotypée, les sujets atteints de SA démontrent une avidité pour les expériences sensorielles tactiles, vestibulaires, proprioceptives, visuelles, auditives et olfactives (Walz *et al.* 2006 ; Heald *et al.* 2020), en même temps qu'une extrême distractibilité liée à l'alerte sensorielle que

peuvent induire des événements sensoriels banaux du quotidien (notamment tactiles, visuels et auditifs). Les comportements de recherche sensorielle les plus fréquemment décrits sont la fascination pour l'eau ou les objets brillants ou reflétant la lumière, la mise à la bouche d'objets non alimentaires, le goût pour les balancements, le comportement de sentir les personnes ou les objets, de tordre des cartons ou papiers qui produisent un bruit de froissement et une hyperactivité motrice à visée d'exploration sensorielle. Les comportements de recherche proprioceptive peuvent refléter différents besoins pour les sujets atteints du SA comme le besoin de tordre les objets en carton, de mordre les objets mais également comme le besoin d'être serré sur le corps, les pieds, les mains, la tête ou la préférence pour les aliments croustillants. Les comportements de morsure, de tirer les cheveux, de taper, pincer, apparentés à des comportements d'agressivité auto- ou hétéro-dirigés, peuvent également être considérés comme des comportements de recherches sensorielles proprioceptives, même si le contexte de survenue de ces comportements est probablement plurifactoriel. Une intrication avec le déficit de langage oral expressif est à considérer puisque l'incompréhension des intentions des sujets atteints de SA par leur entourage, notamment vis-à-vis des besoins sensoriels, peut être à l'origine de comportements de frustration. De manière intéressante, il est décrit chez l'adulte (Larson *et al.* 2015) que ces comportements d'agressivité ne relèvent pas d'une intention de faire du mal, mais davantage d'une fonction de communication, soulignant encore la nécessité de mise en œuvre d'outils soutenant le développement de la communication dans une dimension multimodale.

L'ensemble des comportements de recherches sensorielles intenses donne lieu à des intérêts restreints et des activités répétitives rejoignant la problématique de troubles du spectre autistique dans le SA.

2.4.10.4 *Particularités sensorielles et comportements adaptatifs*

En lien avec ces particularités sensorielles et la déficience intellectuelle, les enfants et adultes avec le SA présentent un déficit de comportements adaptatifs.

À visée d'adaptation de l'accompagnement éducatif et rééducatif d'enfants atteints du syndrome, la réalisation d'évaluations individuelles et spécialisées du développement des comportements adaptatifs au cours de l'enfance par une échelle validée telle que l'Échelle de développement des comportements adaptatifs de Vineland est recommandée pour adapter les objectifs aux besoins de l'enfant et à son niveau développemental ainsi que pour évaluer la progression de l'enfant avec les moyens mis en œuvre. Les comportements adaptatifs font référence aux activités que les personnes doivent mener au quotidien pour vivre avec les autres et prendre soin d'elles-mêmes de manière autonome. De plus, une caractérisation individuelle du profil sensoriel par un test standardisé tel que le profil sensoriel de Dunn est recommandé pour adapter individuellement l'accompagnement éducatif et rééducatif aux besoins sensoriels et éducatifs/comportementaux des personnes porteuses du SA.

2.4.10.5 *Renforcement sensoriel, social et apprentissages*

Les particularités sensorielles, comportementales et sociales semblent intimement intriquées avec les capacités d'apprentissage des sujets porteurs du SA. En effet, une étude récente (Heald *et al.* 2021) fait état d'une efficacité du renforcement social et sensoriel pour l'apprentissage de nouvelles tâches chez des enfants atteints du syndrome. Elle décrit cependant une différence majeure de l'efficacité du renforcement social ou sensoriel selon le génotype. Parmi les enfants porteurs du génotype par

délétion, 50% d'entre eux sont renforcés dans un apprentissage par un stimulus sensoriel, 28% par un renforcement social ; parmi les enfants du groupe sans délétion, seulement 14% sont renforcés par une récompense sensorielle, tandis que 85% sont renforcés par une récompense sociale. En outre, cette étude met en évidence la spécificité pour chaque enfant du type de renforcement social, mettant en lumière la nécessité d'individualisation de programmes comportementaux d'apprentissage. Comme précédemment décrit par plusieurs auteurs, la familiarité avec l'adulte apparaît comme un facteur majeur du renforcement social et comme un étayage facilitant les apprentissages (Willgoss *et al.* 2020 ; Mount *et al.* 2011). En outre, la dépendance à leurs proches aidants des enfants et adultes atteints de SA constitue une problématique relationnelle importante à prendre en compte en raison de l'anxiété que la séparation peut provoquer.

2.4.11 Epilepsie

L'épilepsie tient une place importante dans le SA, en raison de sa fréquence, de son impact sur la vie quotidienne, du risque de surhandicap associé, ainsi que de l'enjeu de sa prise en charge. Le début des crises peut précéder le diagnostic génétique, mais l'épilepsie constitue rarement le mode d'entrée dans la maladie car elle survient en règle générale chez un enfant dont la trajectoire développementale avait déjà alerté auparavant.

Les caractéristiques de l'épilepsie dans le SA ont été bien décrites dans la littérature (Matsumoto *et al* 1992, Viani *et al* 1995, Laan *et al* 1997, Ruggieri *et al* 1998, Buoni *et al* 1999, Guerrini *et al* 2003, Valente *et al* 2006, Thibert *et al* 2013, Leyser *et al* 2014). Des crises épileptiques surviennent dans 90 % des cas environ, avec un début habituel entre 1 et 2 ans et leur fréquence est évaluée à 40% à l'âge adulte (Laan *et al* 1997, Sueri *et al* 2017, Thibert *et al* 2009, William 2006). Ce chiffre rend compte du fait que l'épilepsie s'améliore avec le temps pour 60% des patients épileptiques dans l'enfance. Il est cependant possible de voir une épilepsie débiter ou se réactiver à l'adolescence ou à l'âge adulte.

L'épilepsie peut débiter par des crises en contexte fébrile. Les crises les plus fréquentes sont les crises atoniques, myocloniques et absences atypiques. Les crises cloniques généralisées et des spasmes infantiles sont plus rares (Laan *et al* 1997, Valente, *et al* 2006). Des crises généralisées tonico-cloniques et des crises hémicloniques, fébriles ou non, peuvent aussi s'observer. Les crises partielles sont beaucoup plus rares. En règle générale, on ne constate pas de crises toniques ni de rythmes rapides sur les tracés du sommeil, à la différence du syndrome de Lennox Gastaut.

Les manifestations myocloniques épileptiques observées dans le SA peuvent se présenter sous la forme :

- De myoclonies massives avec corrélat EEG (pointes-ondes généralisées simultanées).
- De myoclonies parcellaires, voire erratiques concernant uniquement les extrémités
- De myoclonies observées dans des absences myocloniques ou les crises myoclonico-astatiques
- D'états de mal myocloniques

Par ailleurs, la présence d'un myoclonus cortical fait de petites secousses rapides de faible amplitude a été décrite par Guerrini *et al* 1996, et Goto *et al* 2015 comme une manifestation caractéristique du SA.

2.4.11.1 *Les états de mal myocloniques et les absences*

Les états de mal myocloniques ou les états de mal de type absence sont fréquents et insidieux (Valente *et al* 2006). Ils peuvent se présenter comme des ruptures de contact, des myoclonies parfois subtiles associées à une aggravation des troubles de l'équilibre et des troubles de coordination, un changement de comportement (patient devenant apathique) avec des myoclonies subcontinues. Ils peuvent durer plusieurs heures, voire plusieurs jours en l'absence de traitement (avec alors un risque important de chutes et de fausses-routes) mais sont parfois spontanément résolutifs. Une forte constipation, un épisode infectieux ou l'introduction d'un médicament épiléptogène peuvent être déclenchants.

Le diagnostic peut être difficile car les signes sont parfois subtils et peu spécifiques, mais il est important de les reconnaître, car ils nécessitent un contact avec le praticien référent pour une prise en charge diagnostique et thérapeutique spécifiques en urgence. Il est important que l'entourage (famille et professionnels des établissements médico-sociaux) soit informé des signaux d'alerte. Le diagnostic repose le plus souvent sur la corrélation électro-clinique nécessitant la réalisation d'EEG vidéo en cas de secousses inhabituelles et/ou modification du comportement avec apathie.

Cependant, quand il existe un doute sur la nature de ces manifestations, l'évaluation et l'efficacité d'un protocole médicamenteux (benzodiazépine à administrer par voie intrajugale, sublinguale ou intrarectale) peut servir de test diagnostique. Une confirmation diagnostique devra conduire à une prise en compte des facteurs déclenchants, à un traitement spécifique de l'état de mal et à une discussion avec le praticien référent et/ou le spécialiste de l'adaptation du traitement de fond.

2.4.11.2 *Les aspects électroencéphalographiques*

L'EEG peut montrer des aspects caractéristiques très évocateurs du syndrome, quoique non spécifiques. Ils sont constants avant 10 ans, et peuvent s'observer en l'absence de crises. On décrit plusieurs patterns (Matsumoto *et al* 1992, Viani *et al* 1995, Buoni *et al* 1999, Vendrame *et al*, 2012, Thibert *et al* 2013, Leyser *et al* 2014) : le plus fréquent est une activité d'ondes lentes à 2 à 3 Hz, très amples, à maximum bifrontal qui peut persister à l'âge adulte, ou une activité continue lente et très ample, thétarythmique de 4 à 6 Hz qui disparaît vers 12 ans. Des pointes peuvent être associées réalisant des complexes de pointes-ondes lentes diffuses mal définies. Ces anomalies inter-critiques abondantes sont visibles à la veille comme au sommeil, et ne doivent pas être confondues avec une hypsarythmie chez un nourrisson.

Les myoclonies erratiques et variables souvent observées chez ces enfants sont sans correspondance avec les décharges de l'EEG standard, mais des techniques EEG particulières (moyennage rétrograde) ont permis de mettre en évidence l'origine corticale de ce myoclonus.

Ces patterns EEG ont été reconnus comme suffisamment évocateurs pour être une porte d'entrée diagnostique et conduire à la demande de l'étude génétique (Buoni *et al* 1999).

2.4.11.3 *Évolution de l'épilepsie*

A sa phase initiale dans l'enfance, l'épilepsie peut être problématique, avec une résistance fréquente au premier et deuxième traitement antiépileptique (Thibert *et al* 2009, Valente *et al* 2006, Thibert *et al* 2013), et plus de la moitié des enfants vont présenter des états de mal, nécessitant parfois des hospitalisations répétées.

L'évolution est marquée par une stabilisation des crises au cours de la deuxième décennie avec près de 2/3 des patients libres de crises, et un traitement arrêté chez 1/3 d'entre eux (Valente *et al* 2006,

Sueri *et al* 2017). Cette évolution favorable est nuancée par différentes études qui soulignent le risque de réaggravation de l'épilepsie à l'âge adulte après une stabilisation à l'adolescence ; certains auteurs reportent jusqu'à 90% d'adultes présentant encore des crises (Laan *et al* 1996, Laan *et al* 1997, Giroud *et al* 2015).

A l'âge adulte, les myoclonies et les absences sont les manifestations les plus fréquentes et celles qui persistent le plus souvent. Elles peuvent également s'aggraver, ou apparaître à cette période. Les adultes peuvent également présenter des états de mal myocloniques et des états de mal absence. Les autres manifestations épileptiques observées à l'âge adulte sont des absences atypiques, des crises généralisées tonico-cloniques, plus rarement des crises atoniques et des crises partielles (occipitales notamment).

2.4.11.4 *Les pièges diagnostiques de l'épilepsie*

Lorsque l'épilepsie débute dans la première année de vie, la présentation peut être trompeuse, pouvant évoquer un syndrome de West ; il est alors important qu'une relecture attentive des données électrocliniques (EEG, vidéo) permette de réviser le diagnostic, afin de proposer un traitement adapté de l'épilepsie (Darteyre *et al* 2011).

Les status états de mal non convulsifs peuvent être difficiles à reconnaître chez un patient présentant, à son état de base un déficit cognitif, une ataxie et des troubles du comportement. Il est essentiel de sensibiliser l'ensemble des acteurs qui interviennent auprès des enfants aux modifications du comportement et du contact, associées à des absences et myoclonies répétées subtiles, pour pouvoir proposer les mesures thérapeutiques adaptées.

On observe par ailleurs, de façon fréquente, des tremblements des extrémités, qui doivent bien être différenciés des myoclonies de nature épileptique. Certains auteurs ont pu rapporter une aggravation de ces tremblements avec les traitements antiépileptiques, notamment avec le valproate.

2.4.11.5 *Impact de l'épilepsie*

Les conséquences de l'épilepsie sur la sévérité de la déficience intellectuelle n'ont été étudiées que sur de petites populations et n'ont pas permis de conclure formellement ; les auteurs insistent cependant sur l'importance de la prise en charge des status états de mal dans la mesure où l'enfant de leur série présentant la déficience intellectuelle la plus sévère avait fait des status état de mal répétés (Ohtsuka 2005). D'autres auteurs ont observé que l'âge de début de l'épilepsie était corrélé de manière significative avec la survenue de troubles autistiques, indépendamment de l'anomalie génétique sous-jacente (Bakke *et al*, 2018).

Une attention particulière doit être portée à l'impact de l'épilepsie sur la qualité de vie :

- Augmentation du nombre de consultations et d'hospitalisations, de restrictions des activités (crainte de chute ou traumatisme à l'occasion d'une crise)
- Fatigue, troubles du comportement, éventuels effets secondaires liés au traitement
- Conséquences sur l'intégration en collectivité (absentéisme, discussion de réorientation)
- Impact psychologique
- Retentissement sur la vie sociale, familiale, et sur l'activité professionnelle parentale

Le risque vital, notamment de SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy/Mort Soudaine Inattendue dans l'Epilepsie), même s'il ne peut pas totalement être exclu, reste cependant exceptionnel dans le SA et n'est pas spécifiquement abordé dans la littérature.

2.4.11.6 *Corrélation génotype-phénotype dans l'épilepsie*

Il existe un certain degré de corrélation génotype-phénotype. En effet, l'évolution et la sévérité de l'épilepsie sont liées au mécanisme génétique sous-jacent. Les délétions sont associées en règle générale à une épilepsie plutôt sévère (Minassian *et al* 1998), alors que celle-ci est généralement facile à équilibrer avec une monothérapie en cas de mutation du gène UBE3A (Moncla *et al*, fev 1999, Moncla *et al*, juil 1999).

2.4.12 *Les troubles du sommeil*

D'une manière générale les troubles du sommeil sont très répandus chez les enfants atteints de troubles du neuro-développement (TND), en particulier certaines affections telles que le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome de Down, le syndrome de l'X fragile, le syndrome de Rett, le syndrome de Prader-Willi, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome d'Angelman, et plus largement les troubles du spectre de l'autisme (TSA). L'étiologie est souvent multifactorielle et diffère en fonction du TND spécifique. La physiopathologie peut être dans certains cas liée au génotype ou au phénotype spécifique du syndrome, à un trouble endogène de la libération d'hormones et de neurotransmetteurs et/ou à une altération de la perception des synchroniseurs du temps (cycle lumière/obscurité, horaire alimentaire, interactions maternelles, etc...). Chez certains patients, le sommeil problématique est une caractéristique phénotypique d'un trouble ou d'une condition génétique particulière et la connaissance des caractéristiques distinctives des troubles du sommeil chez ces patients est cruciale pour leur traitement efficace (syndrome de Smith-Magenis par exemple). Le diamètre des voies aériennes supérieures peut être réduit du fait du phénotype (ex obésité dans certains TND) ou du génotype (exemple : macroglossie dans le syndrome de Down), et conduire à un syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil, que l'on suspecte quand l'enfant ronfle, dort la bouche ouverte, ou adopte une position de sommeil avec le cou en hyperextension.

Dans tous les cas, les troubles du sommeil peuvent majorer les problèmes d'apprentissage et de comportement, et impactent souvent lourdement la santé et le bien-être de toute la famille (Robinson *et al.*, 2004 ; Polimeni M *et al.*, 2007 ; Wiggs *et al.*, 2001). En outre, à la différence des troubles du sommeil liés à l'âge chez les enfants « typiques », les troubles du sommeil chez les patients atteints de TND ont tendance à être chroniques et à durer jusqu'à l'adolescence ou l'âge adulte.

Les quelques études disponibles sur les troubles du sommeil spécifiquement chez les patients atteints de SA portent souvent sur des petits échantillons de patients (Spruyt *et al.*, 2017). Elles montrent une fréquence élevée de troubles de l'initiation et du maintien du sommeil, une latence prolongée du sommeil de l'endormissement, un état de veille prolongé après le coucher, un nombre élevé de réveils nocturnes et une durée totale de sommeil réduite. En outre, des ronflements, des parasomnies et mouvements anormaux du sommeil ont été fréquemment signalés, notamment l'énurésie, le bruxisme, les terreurs nocturnes, le somnambulisme et une agitation motrice nocturne (syndrome des membres sans repos ?). Les troubles du sommeil semblent plus fréquents et plus graves pendant l'enfance, mais chez certains patients, ils peuvent persister à l'âge adulte. Comme dans d'autres pathologies de TND, ils ont été associés à davantage de troubles du comportement (Bakke *et al.*, 2021) et sont considérés par les familles comme un fardeau important (Trickett *et al.*, 2017).

2.4.13 Les troubles de la croissance

La croissance prénatale est habituellement normale, de même que les mensurations de naissance. Durant la première année de vie, la croissance staturale est préservée mais la croissance pondérale peut-être un peu ralentie en raison de difficultés d'alimentation.

Sur le plan statural, une diminution de la vitesse de croissance est observée dans l'enfance avec, à l'âge adulte, une taille en règle générale plus petite que la taille cible. Mais il existe des variations intrinsèques et familiales ou liées au type d'anomalie génétique. Il faut noter que peu de publications se sont intéressées à cette question, contrairement aux autres anomalies d'empreinte génomique, souvent responsables de troubles de la croissance.

De même, le poids est en règle inférieur à la normale mais il est fréquemment rapporté une tendance à l'obésité avec le temps, liée à l'apparition d'un comportement alimentaire particulier. Certains patients ont tendance à avoir une impulsivité alimentaire proche du comportement alimentaire des enfants ayant un syndrome de Prader-Willi mais avec une intensité plus modérée.

Un infléchissement du périmètre crânien apparaît dans la première année de vie et conduit à l'apparition possible d'une microcéphalie qui reste toutefois modérée et stable autour de -2DS. L'imagerie cérébrale est normale, ou montre une discrète atrophie corticale avec des anomalies de la myélinisation non spécifiques. En particulier, on ne note pas d'atteinte cérébelleuse morphologique.

2.4.14 Les troubles de l'alimentation

Les difficultés d'alimentation sont très fréquentes au cours de la première année et affectent environ 70% des nourrissons. Ce sont les premiers signes qui attirent l'attention sur ces enfants mais ils sont peu spécifiques, rendant le diagnostic difficile à cet âge. Il s'agit le plus souvent de troubles de la succion perturbant les tentatives d'alimentation au sein. Les mouvements de la langue sont mal coordonnés. Les troubles de la déglutition et l'incontinence salivaire sont fréquents ainsi que les régurgitations, avec parfois un reflux gastroœsophagien pathologique. Ces problèmes d'alimentation peuvent être responsables d'une croissance pondérale insuffisante les premiers mois. Le reflux gastroœsophagien peut persister à l'âge adulte et être sévère, avec un retentissement sur la qualité de vie et les troubles du sommeil, et être responsable de complications pulmonaires graves.

Même en l'absence de surpoids/obésité ou de troubles du comportement alimentaires avérés, il est conseillé d'assurer une alimentation structurée dès l'enfance, en variant les aliments, y compris en termes de consistance, afin d'éviter l'apparition de phobie alimentaire et d'éviter la sélection par l'enfant d'aliments uniquement de texture « molle ».

2.4.15 Les problèmes bucco-dentaires

Il a été noté chez les patients atteints du SA un hypodéveloppement du maxillaire et de la mandibule avec une macroglossie. Un palais ogival et étroit est aussi observé. Des malocclusions dentaires classe II (classification d'Angle) sont fréquemment décrites dans la littérature et souvent associées à une béance antérieure. Celle-ci est engendrée par de nombreux facteurs tels que la succion du pouce ou de la tétine, la respiration souvent buccale, les stéréotypies manuelles ou buccales et la protrusion

linguale. La perturbation morphologique des maxillaires provoque en même temps des difficultés pour obtenir une mastication et une déglutition correctes.

Le bruxisme est un problème fréquent dans cette population. Il est influencé par des facteurs psychologiques comme le stress et l'anxiété, les facteurs neurologiques, les dysfonctions orales et posturales. Les localisations des usures causées par le bruxisme ne sont pas symétriques, en revanche elles concernent un ensemble de dents qui sont antagonistes. Les zones usées sont brillantes lorsque le bruxisme est actif et mates lorsqu'il est plus ancien. Il est important de préciser ces caractéristiques car toutes les usures ne sont pas nécessairement dues au bruxisme. Les reflux gastro-œsophagiens, une diminution de qualité ou de quantité de salive et la consommation de boissons acides peuvent également provoquer des phénomènes érosifs dont les caractéristiques sont différentes : ils sont brillants, larges et se trouvent sur n'importe quelle face dentaire.

Les altérations parodontales sont plus nombreuses dans cette population par rapport à la population générale. Elles débutent par une simple gingivite et peuvent rapidement évoluer vers une parodontite si aucune prise en charge n'est mise en place. La cause la plus probable est l'incontinence salivaire facilitée par l'ouverture quasiment constante de la bouche. Celle-ci est due à des troubles de coordination motrice oro-faciale, des muscles cervicaux et palato-linguaux, les stéréotypies (manuelles et buccales), une altération de la concentration, ainsi que de la posture. En effet, la bouche est constamment ouverte et le cou est fléchi vers l'avant. Tous ces phénomènes provoquent la stagnation de la salive dans la cavité buccale au niveau de la région antérieure ce qui engendre un bavage sans aucun rapport avec le phénomène d'hypersalivation. Le risque carieux individuel est également augmenté chez ces patients, lié à l'hyposialie, la présence fréquente de RGO, l'alimentation sucrée, les médications et le manque d'hygiène bucco-dentaire.

La chute des dents temporaires est parfois perturbée. En effet, les dents permanentes font leur éruption avant la perte des dents temporaires. Cela a pour conséquence une malocclusion qui peut persister si une prise en charge n'est pas mise en place. Ce trouble est favorisé par une faible mastication voire inexistante, les nombreuses stéréotypies et le bruxisme. Les traumatismes dentaires sont favorisés chez ces patients par les crises d'épilepsie, les déséquilibres de la marche, l'incapacité à se protéger ou à se rattraper.

Outre la pathologie elle-même, certains traitements du SA peuvent entraîner également des effets indésirables qui demandent des précautions particulières lors des soins dentaires. Les antiépileptiques peuvent engendrer une xérostomie, une hyperplasie gingivale et des lithiases salivaires. Il faut noter que les crises peuvent provoquer des morsures (lèvres, joues et langue), des traumatismes dentaires (fractures) et des blessures intra et/ou extrabuccales. La prescription d'anti-résorbeurs osseux, tels que les bisphosphonates pour prévenir l'ostéoporose, peut être à l'origine d'ostéochimionécroses des mâchoires. Des antidépresseurs tricycliques (désipramine) et des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine) peuvent engendrer certains effets secondaires telles qu'une hyposialie, une xérostomie, une altération du goût et une sialadénite (inflammation des glandes salivaires). L'hyposialie va parfois elle-même provoquer des mycoses et une dépapillation de la langue et des gencives.

2.4.16 Les problèmes ophtalmologiques

Les atteintes oculaires semblent peu spécifiques dans le SA. Comme pour d'autres maladies du neuro-développement, il existe fréquemment un strabisme, un nystagmus, des troubles de réfraction, une

amblyopie. Le défaut de réfraction est le trouble le plus fréquent (97% des patients), plus sévère dans le sous-groupe avec délétion. Une hypopigmentation choroïdienne, une atrophie du nerf optique ou une pâleur du disque optique, un ptosis, une atrophie rétinochoroïdienne et un kératocône ont été décrits. Les données concernant la pigmentation oculaire sont peu claires, ce qui peut refléter une absence d'uniformité dans la classification de l'hypopigmentation. En effet, la présence d'une hypopigmentation n'est pas exclusive du sous-groupe des patients avec syndrome microdélétionnel (délétant le gène de la Mélanine), mais se retrouve dans les 3 sous-groupes génétiques, ce qui montre que d'autres mécanismes que la délétion de ce gène sont impliqués.

2.4.17 Particularités auditives

Si les personnes atteintes de SA présentent une atteinte sévère du langage, la fonction auditive n'a pas fait à ce jour l'objet d'une étude clinique spécifique. D'un point de vue neuro-fonctionnel cependant, plusieurs études suggèrent des troubles de traitement de la fonction auditive participant au trouble de développement du langage, sans que les mécanismes soient à ce jour bien caractérisés. En outre, une étude (Willgoss *et al.* 2020) portant sur la perception parentale des besoins de santé des enfants atteints du syndrome rapporte une fréquence importante d'infections ORL dans l'enfance qui peuvent avoir un retentissement sur l'audition et les capacités de compréhension des enfants. En raison du handicap majeur en matière de communication pour les sujets atteints du syndrome, une évaluation systématique de l'audition doit être réalisée au cours du bilan diagnostique initial ou en cas d'épisodes d'otites répétés et chez l'adulte en cas de besoin.

2.4.18 Les troubles orthopédiques

Si les troubles de la marche, de l'équilibre, et le phénotype comportemental sont largement connus, les aspects orthopédiques et leur évolution sont plus rarement décrits, et probablement sous-estimés. Ainsi une revue de la littérature de 2016 sur ces aspects (Sachdeva *et al* 2016) recense les articles où des anomalies orthopédiques sont mentionnées : scoliose et excès de lordose lombaire rapportés dans 14-35% des cas, pieds plats en inversion dans près de 60% des cas (Zori *et al* 1992). Ces anomalies sont liées aux troubles du tonus (hypotonie), et peuvent être majorées avec le temps par la survenue d'une obésité d'une part et par la diminution des activités d'autre part (Clayton-Smith *et al* 2001). S'y associe parfois un tableau de spasticité des membres à prendre en compte dans la prise en charge, mais aussi dans l'évolution des capacités motrices (Dan *et al*, 2012). Les auteurs de cette revue émettent des recommandations allant de la stimulation d'activité physique, à la kinésithérapie, port d'orthèses et corsets à la chirurgie, avec bien entendu une surveillance régulière de ces anomalies (Sachdeva *et al* 2016).

1. Evolution motrice - Acquisition de la marche

Il existe précocement un retard global des acquisitions qui fait que la position assise est acquise vers l'âge d'un an, et la marche vers 3 ou 4 ans (mais variable : parfois plus tôt, parfois jamais). A l'âge adulte, 1/3 des personnes est en fauteuil roulant (Clayton-Smith *et al* 2001). La marche est raide, saccadée, ataxique (troubles de l'équilibre), perturbée par des trémulations. Les membres inférieurs sont écartés (augmentation du polygone de sustentation), les pieds sont plats et tournés en rotation

externe. Lors de la marche, les membres supérieurs sont peu mobiles, en flexion de coude, les poignets en flexion – supination. Des équipes se sont intéressées à l'étude des paramètres spatio-temporaux de la marche (Grieco *et al* 2018), mais cela n'a pour l'instant aucun retentissement sur la prise en charge de ces patients au quotidien.

2. Minéralisation osseuse

Un excès de fractures, voire de déformations orthopédiques, en partie due à une ostéoporose marquée ont été décrits, en lien avec l'immobilité et les traitements anticonvulsivants reçus (Rusinska *et al* 2013, Oiglane-Shlik *et al* 2005). La minéralisation osseuse des patients avec SA a été spécifiquement étudiée dans un petit groupe de 18 patients (Coppola *et al* 2007), en comparaison à deux groupes contrôles dont un traité par anti-épileptiques au long cours. Les auteurs observent une ostéopénie chez près de la moitié des patients atteints de SA, plus jeunes que les non ostéoporotiques, et avec un traitement antiépileptique depuis plus longtemps, notamment le valproate de sodium. Ils retiennent avant tout la faible activité physique et les anti-convulsivants comme facteurs de risque d'ostéopénie, et soulignent un intérêt particulier pour les techniques de verticalisation.

3. Le rachis

Les déformations de la colonne vertébrale constituent un problème très fréquent. Elles majorent la gravité des déviations rachidiennes et le risque de complications neurologiques (canal vertébral étroit). Les deux anomalies fréquentes sont les scolioses et les hyperlordoses lombaires dans 14-35% des cas (Zori *et al* 1992).

La lordose lombaire excessive est souvent notée lors de la marche. Dans ce cas, il faut s'assurer dans un premier temps qu'elle n'est pas secondaire à un flexum de hanche bilatéral.

La fréquence de la scoliose est difficile à établir et augmente à l'âge adulte (Zori *et al* 1998, Clayton-Smith 2001). Il faut d'emblée distinguer les patients marchants des non marchants. Pour les enfants non marchants, l'hypotonie du tronc, les éventuelles rétractions des hanches vont engendrer fréquemment des scolioses souvent associées à des cyphoses globales d'effondrement. Pour les enfants marchants, la fréquence est moins élevée et les déformations moins sévères. L'apparition de la scoliose est parfois très précoce imposant une surveillance du rachis de ces patients à tous les âges.

4. Les membres inférieurs

Il n'existe pas de pathologie particulière au niveau des hanches. La démarche en flessum de genou est fréquente, (parfois chez des adolescents qui marchaient normalement pendant l'enfance), mais celui-ci est rarement fixé. Par contre, on retrouve très fréquemment des ischio-jambiers un peu courts, hypertoniques, avec ou sans spasticité. Les pieds sont souvent hyperlaxes en plats valgus, parfois en raison d'un triceps court. La marche souvent se fait sur la pointe des pieds au début et c'est secondairement qu'apparaît le pied équin par raccourcissement du tendon d'Achille.

2.5 La confirmation du diagnostic et le diagnostic différentiel

Une fois suspecté, le diagnostic de SA doit être confirmé par une étude génétique de la région 15q11-q13. L'anomalie moléculaire ainsi identifiée est indispensable pour établir le conseil génétique. Le

risque de récurrence est très variable en fonction de l'anomalie moléculaire sous jacente (Buiting *et al.*, 2016).

Le diagnostic différentiel concerne d'autres maladies rares du neuro-développement d'origine génétique (syndrome de Pitt-Hopkins, syndrome de Rett...).

2.6 Génétique

2.6.1 Les bases génétiques

Les bases génétiques du SA ont été identifiées à partir de 1987, plus de 20 ans après la première description clinique du syndrome, lors de la découverte de son association avec une microdélétion du chromosome 15 (Yamada & Volpe, 1990). Cette délétion avait préalablement été rapportée dans un syndrome cliniquement très différent, le syndrome de Prader-Willi. La description, de la même anomalie chromosomique dans deux syndromes distincts a soulevé un grand intérêt médical et scientifique (Lawrence C. Kaplan, Ledbetter DH). L'étude moléculaire de cette région génomique a ensuite permis de confirmer dans les deux syndromes l'existence de délétions d'origine parentale différente, paternelle dans le syndrome de Prader-Willi (Lawrence C. Kaplan, Ledbetter DH), maternelle dans le SA (Fryburg, Breg, & Lindgren, 1991 ; Williams, Zori, *et al.*, 1995), aboutissant à la notion d'empreinte parentale ("imprinting").

Les bases génétiques du SA correspondent donc à différentes anomalies moléculaires de la région 15q11-q13 dont le point commun est l'absence de contribution maternelle de cette région génomique (6). Quatre types de modifications de cette région chromosomique ont été identifiés (classe I à IV). Leur recherche est indispensable pour le conseil génétique. Il reste un petit nombre de cas (classe V) sans anomalie identifiable à ce jour.

Actuellement, les quatre mécanismes connus pour être responsables du syndrome Angelman sont 1) La délétion de la région chromosomique 15q11-13 d'origine maternelle, 2) les disomies uniparentales paternelles du chromosome 15 (présence de deux chromosomes 15 hérités du père), 3) une anomalie du centre de l'empreinte présent dans cette région, 4) une mutation intragénique du gène UBE3A d'origine maternelle. (Buiting *et al.* 2016 ; Chamberlain & Lalande, 2010; Clayton-Smith & Laan, 2003; Dan, 2009; Laan, v Haeringen, & Brouwer, 1999; Margolis *et al.* 2015; Williams *et al.* 2010),

2.6.2 Les bases fondamentales : la région 15q11q13 (figure 2)

L'altération de cette région est donc commune à deux syndromes distincts, que sont le SA et le syndrome de Prader Willi, mais les régions critiques de ces deux syndromes sont finalement apparues différentes (Williams, Zori, *et al.*, 1995). La région critique du syndrome de Prader-Willi (PWCR) est la plus proche du centromère. Plusieurs gènes et des séquences codantes d'expression exclusivement paternelle ont été identifiés dans cet intervalle : ZNF127 (Zing Finger Protein 127 ou Makorin 3), codant une protéine ribonucléaire d'expression ubiquitaire, ZNF127AS, l'antisens du gène ZNF127 présentant deux transcrits exprimés préférentiellement dans le tissu cérébral, NDN (NecDiN) codant une protéine nucléaire exprimée dans les neurones postmitotiques et qui aurait un rôle suppresseur de croissance, MAGEL2 codant une protéine de la famille MAGE. Le gène SNURF/SNRPN (SNRPN upstream reading frame/Small Nuclear Ribonucleoparticle-associated Polypeptide N) est un transcrit bicistronique codant deux protéines nucléaires neuronales dont SnM

composant des SnRNPs (small nuclear ribonucleoprotein particles). Le syndrome de Prader-Willi est considéré comme un syndrome de gènes contigus bien que le locus SNURF/SNRPN, semble jouer un rôle important.

En revanche, l'existence de cas familiaux dans le syndrome d'Angelman (de transmission dominante avec empreinte) suggérait une origine monogénique de ce syndrome. La région critique correspondante (ASCR), initialement localisée entre le locus D15S10 et le gène P, contenait deux types de gènes, UBE3A (UBiquitin-protein ligase E3A), qui code la protéine E6-AP intervenant dans l'ubiquitination, et les gènes des sous unités 3 (GABRB3), 4 (GABRA4) et 5 (GABRG5) des récepteurs GABBA-A. En 1997, la description d'une inversion du chromosome 15 interrompant le gène UBE3A et la mise en évidence de mutations intragéniques chez des patients Angelman a apporté la preuve définitive de son implication dans le syndrome. Ce gène est soumis à une empreinte parentelle tissu-spécifique, uniquement au niveau de certaines régions cérébrales.

Une des caractéristiques connues de l'empreinte parentale est la méthylation différentielle des deux allèles parentaux. Une différence de méthylation a été mise en évidence sur plusieurs loci de la région PWCR qui apparaît globalement hypométhylée sur le chromosome 15 d'origine paternelle, et au contraire hyperméthylée sur le chromosome 15 d'origine maternelle. Une anomalie isolée de la méthylation de cette région ou défaut d'empreinte a été décrite comme pouvant être à l'origine de ces deux syndromes, définissant ainsi une nouvelle classe d'anomalie moléculaire. L'étude de ces patients a conduit à mettre en évidence des délétions de très petite taille localisées entre le locus PW71 et le gène SNURF/SNRPN. Le locus SNRPN apparaît extrêmement complexe. Dans sa partie 5', un "centre régulateur de l'empreinte", bipartite, contenant différents exons a été identifié. Sa partie 3', s'étend largement et sert à deux fonctions. Elle est le site d'accueil, dans ces régions introniques, de multiples gènes SnoRNA (small nucleolar RNA) dont la fonction est mal comprise mais qui semble importante pour le Syndrome de Prader-Willi. Elle est également le site d'accueil du gène antisens d'UBE3A régulant l'expression d'UBE3A. Certains points restent encore mal connus dans le phénomène complexe de l'empreinte qui caractérise cette région. (Bird, 2014)

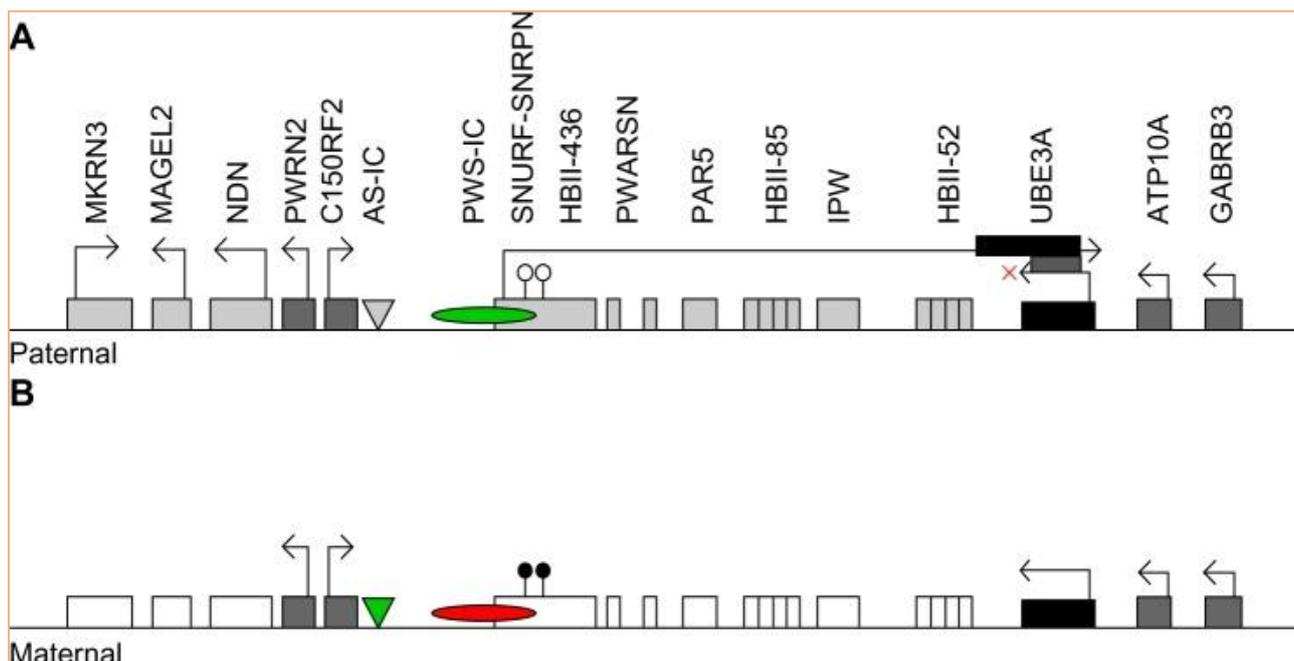


Figure 2 : Les régions paternelles (A) et maternelles(B) du chromosome 15q11-13 autour du centre d'impression du syndrome d'Angelman (AS-IC) et du centre d'impression du syndrome de Prader-Willi (PWS-IC) (Bird Lynne, 2014)

2.6.3 Types d'anomalies génétiques caractéristiques

2.6.3.1 Classe I : microdélétion de la région 15q11-q13

Cette délétion est retrouvée dans 65 à 70% des cas de SA. Elle est toujours d'origine maternelle. La majorité des délétions ont une taille similaire de 4 mégabases avec des points de cassures communs. Ces derniers présentent une organisation structurale particulière. On note la présence de séquences répétées de type duplicon, favorisant des échanges inégaux et expliquant l'apparition de la délétion de façon accidentelle et récurrente dans la population générale. Il a été cependant décrit un certain nombre de délétions héritées d'un réarrangement équilibré présent chez la mère, de type inversion ou translocation réciproque, ou la présence d'une mosaïque germinale chez la mère. Il est donc nécessaire de vérifier systématiquement le caractère de novo en pratiquant un examen cytogénétique (caryotype et FISH) chez la mère (Buiting *et al.*, 2016; Margolis *et al.*, 2015).

2.6.3.2 Classe II : disomie paternelle du chromosome 15

Il s'agit de la présence des deux chromosomes 15 d'origine paternelle. Elle est retrouvée dans 4 à 5 % des cas et ne peut être mise en évidence que par les techniques de biologie moléculaire. Cette anomalie a les mêmes conséquences qu'une délétion : absence de contribution de la région 15q11-q13 d'origine maternelle. Elle sera liée à des accidents de division post-zygotique (Robinson, Goldman, Barnes, Goodpaster, & Malow, 2015), mais une non-disjonction méiotique est également possible. On observe que les âges paternel et maternel sont augmentés de façon significative par rapport à la population générale. Ceci pourrait expliquer les accidents de non-disjonction méiotique et l'apparition d'une disomie uniparentale paternelle qui serait liée à la fécondation d'un ovocyte nullisomique pour le chromosome 15 suivi de la duplication complète du chromosome 15 paternel. En règle générale, il s'agit d'un mécanisme accidentel. Cependant, dans de rares cas, la survenue d'une disomie du chromosome 15 est due à la présence d'une translocation robertsonienne déséquilibrée impliquant un chromosome 15 d'origine paternelle suivi d'une correction de trisomie avec exclusion du chromosome 15 d'origine maternelle (Buiting *et al.*, 2016; Margolis *et al.*, 2015).

2.6.3.3 Classe III : anomalie de l'empreinte parentale ou défaut d'empreinte parentale

Une anomalie isolée de la méthylation de cette région ou défaut d'empreinte a été décrite comme pouvant être à l'origine de ce syndrome, définissant ainsi une nouvelle classe d'anomalie moléculaire. Elle rendrait compte de 4% des cas. Elle est mise en évidence par une absence de l'hyperméthylation des loci de la région PWCR sur le chromosome 15 d'origine maternelle et en particulier le locus SNRPN. Un certain nombre de patients qui présentent un défaut d'empreinte présentent des délétions de très petite taille localisées dans la région du centre régulateur de l'empreinte entre le locus PW71 et le gène SNURF/SNRPN. Ces délétions peuvent être héritées et se transmettent sur un mode dominant soumis à empreinte parentale. Le SA apparaît lorsque l'individu hérite cette délétion de sa mère. Dans la grande majorité des cas, les anomalies isolées de l'empreinte surviennent de façon sporadique et sont probablement liées à un défaut de mise en place de l'empreinte à un stade post-zygotique. Il est important de mentionner les observations récemment rapportées de plusieurs cas de

SA issus de techniques de procréation médicalement assistée. Ces données soulèvent la question d'un lien possible entre apparition d'un défaut d'empreinte d'origine maternelle et la procréation médicalement assistée (Buiting *et al.*, 2016; Margolis *et al.*, 2015).

2.6.3.4 *Classe IV : mutation du gène UBE3A*

Une mutation du gène UBE3A est identifiée dans 15 % des cas. Ces patients ne présentent pas d'anomalie du profil de méthylation. Une recherche ciblée de la mutation doit être faite chez la maman pour le conseil génétique : le risque de récurrence en cas de future grossesse est <1% en cas d'absence de la mutation, mais de 50% si elle est présente.

2.6.3.5 *Classe V : Absence d'anomalie moléculaire*

Enfin dans près de 10 % des cas, aucune anomalie moléculaire n'est retrouvée. Le diagnostic repose sur la clinique. Dans cette dernière catégorie, des récurrences familiales existent, mais le risque n'est pas chiffrable. Le conseil génétique est prudent en l'absence de moyen de diagnostic prénatal (Buiting *et al.*, 2016; Butler, 2017; Margolis *et al.*, 2015).

2.6.4 *Corrélations génotype- phénotype*

La description de différents types d'anomalies moléculaires à l'origine du SA a conduit à réaliser des études de corrélation entre le phénotype et le génotype. Il a ainsi été démontré par plusieurs groupes que des différences d'expression clinique existaient. Elles se manifestent essentiellement par des variations d'intensité des signes neurologiques et physiques.

Les patients présentant une délétion ont en général le phénotype le plus complet et le plus sévère. L'incidence de la microcéphalie, de l'épilepsie, de l'ataxie est plus importante. La déficience intellectuelle est plus sévère avec des capacités d'apprentissage du langage très altérées. L'hypopigmentation est constante et liée à la délétion du gène localisé dans cette région. La sévérité de l'atteinte est attribuée à l'haploinsuffisance de gènes contigus dans cette région. L'épilepsie plus sévère serait liée à la délétion du cluster des gènes GABA localisé de façon distale par rapport au gène UBE3A.

Les patients présentant une disomie uniparentale et ceux présentant un défaut d'empreinte ont une atteinte en général plus modérée à la fois sur le plan neurologique et physique. La déficience intellectuelle semble moins sévère et les facultés cognitives sont plus préservées. Ils ont de meilleures capacités d'apprentissage du langage et de la communication non verbale. La microcéphalie peut être absente comme l'épilepsie, l'ataxie très modérée. La croissance est meilleure et en règle normale ou même excessive. Ces patients présentent fréquemment un excès de poids.

Les enfants présentant une mutation du gène UBE3A ont une expression clinique qui est intermédiaire et se situe entre les patients qui ont une délétion et ceux qui ont une disomie (Bird, 2014).

2.7 *Les méthodes de diagnostic*

La recherche des anomalies précédemment décrites repose sur l'association des méthodes de cytogénétique et de biologie moléculaire.

Une des stratégies est basée sur l'étude de l'état de méthylation du locus SNRPN localisé dans la région 15q11-q13. La mise en évidence d'une anomalie du profil de méthylation de ce locus peut être

le reflet de l'existence d'une délétion, d'une disomie maternelle ou d'un défaut d'empreinte. Cette anomalie confirme le diagnostic, mais il est indispensable, pour le conseil génétique, de caractériser l'anomalie moléculaire sous-jacente.

Une deuxième stratégie consiste à débiter par une étude cytogénétique avec la recherche de la délétion par une technique d'hybridation in situ (FISH) ou d'Analyse Cytogénétique par Puce à ADN (ACPA). Dans la situation d'une délétion, rencontrées dans plus de 65% des cas, cette approche rapide permet de confirmer le diagnostic et de préciser le mécanisme moléculaire sous-jacent. L'ACPA peut également permettre de mettre en évidence une disomie uniparentale.

Si les analyses ci-dessus s'avèrent négatives, il convient alors d'effectuer, en cas de forte suspicion clinique, un séquençage du gène UBE3A.

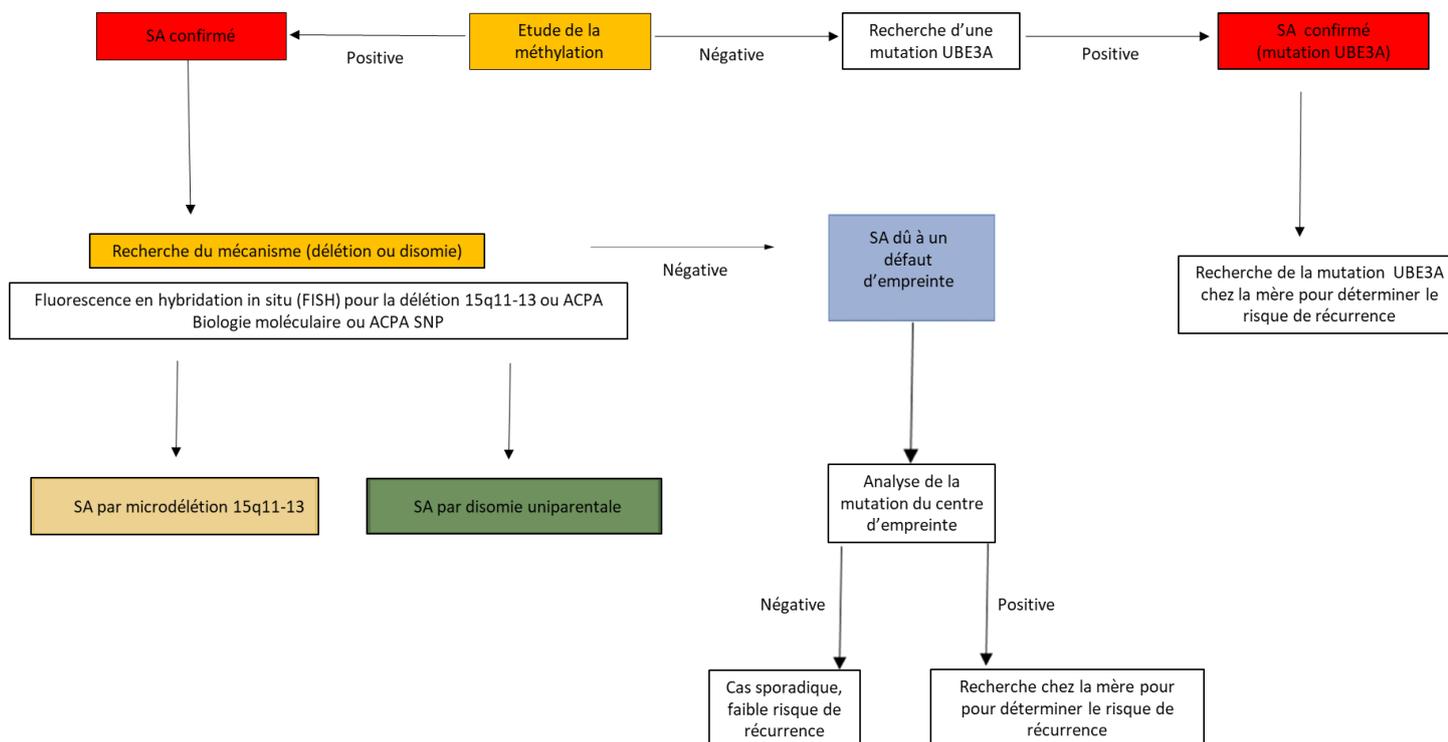


Figure 3 : Arbre décisionnel pour confirmation du diagnostic génétique

2.8 Conseil génétique et diagnostic prénatal

Le conseil génétique est le plus souvent rassurant pour le couple et ses apparentés. Le risque de récurrence dépend de l'anomalie retrouvée et des résultats des investigations chez les parents.

Les situations à faible risque de récurrence sont :

- Délétion de novo
- Disomie paternelle
- Mutation du gène UBE3A de novo

Les situations à haut risque de récurrence (jusqu'à 50%)

- Délétion héritée d'un remaniement chromosomique maternel équilibré ou présence d'une translocation robertsonienne impliquant le chromosome 15 chez le père (situations rares mais qui montrent l'importance de l'étude systématique du caryotype des parents).
- Mutation du gène UBE3A héritée
- Défaut d'empreinte hérité
- Absence d'anomalie moléculaire identifiable (sous réserve du diagnostic clinique)

Dans tous ces cas, il est nécessaire de proposer une consultation de conseil génétique dédiée, comprenant une enquête familiale. Le diagnostic prénatal est possible lorsque l'anomalie a été retrouvée chez le cas-index. Il est discuté au cas par cas, en fonction du risque de récurrence.

En l'absence d'anomalie moléculaire, aucun moyen de diagnostic prénatal n'est possible (Williams *et al.*, 2010).

3 Annonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic doit être progressive, et préparée par l'explication des examens réalisés devant les signes cliniques. Lorsque le diagnostic est confirmé par les examens génétiques, l'annonce doit être faite dans un environnement préservé, en prenant suffisamment de temps, de préférence en présence des deux parents. Elle doit être faite de façon claire, loyale et appropriée. Elle comprend :

- L'explication du diagnostic et des résultats biologiques et/ou paracliniques.
- L'information sur la maladie et ses complications associées
- L'information sur la nécessité d'un suivi régulier, d'une prise en charge multidisciplinaire et leur planification.
- L'explication concernant le ou les traitements envisagés, leurs modalités d'administration et leurs effets indésirables potentiels.
- L'information sur le mode de transmission, le risque pour la fratrie actuelle et future.

Un temps doit être réservé aux réponses aux questions des parents, et une 2nde consultation à distance doit être proposée. L'implication d'un psychologue peut être nécessaire à tout moment du processus d'annonce, ou après. Les coordonnées des associations de patients sont remises à la famille.

4 Prise en charge et accompagnement

La symptomatologie du SA est dominée par les manifestations neurologiques. La prise en charge est médicale et socio-éducative, et doit être mise en place le plus précocement possible et se poursuivre tout au long de la vie.

Sur le plan médical, le traitement médicamenteux est symptomatique et variable selon les patients et les âges de la vie (traitement anti-reflux, du sommeil, de l'épilepsie...). Des interventions chirurgicales sont parfois nécessaires (prise en charge orthopédique)

Le traitement non médicamenteux comporte la mise en place de programmes adaptés pour améliorer le tonus, la communication, les fonctions cognitives et les troubles du comportement.

La prise en charge sociale inclut la mise en place de :

- Une prise en charge à 100% auprès de la Caisse d'Assurance Maladie du patient

- Une demande d'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH) et de Carte Mobilité Inclusion (CMI) suivie par l'Allocation aux Adultes Handicapés (AAH) à l'âge adulte
- Une mesure de protection juridique à l'âge adulte

Il est important d'informer les parents sur les modalités de ces démarches

4.1 Objectifs

- Evaluer et accompagner
- Améliorer les troubles du tonus
- Soutenir le développement cognitif
- Développer la communication en particulier non verbale
- Prendre en charge les troubles du sommeil et du comportement
- Contrôler l'épilepsie et ainsi réduire le risque d'apparition de l'état de mal épileptique
- Traiter les autres comorbidités le cas échéant

4.2 Professionnels impliqués

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un neuropédiatre (ou neurologue) et/ou un généticien du Centre de Référence ou de compétence (médecin référent). Elle concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital, en collaboration avec le médecin traitant ou le pédiatre (*cf.* § 2.2, tableau 1), et avec les équipes éducatives.

4.3 Les troubles de la croissance et de l'alimentation

Dans la petite enfance, les problèmes d'alimentation du nourrisson (qui peut présenter des difficultés de succion, de déglutition, une mauvaise perception de ce qu'il a dans la bouche - salive ou aliments -, des difficultés de coordination des mouvements de mastication et de déglutition réalisant un tableau de dyspraxie bucco-faciale) peuvent nécessiter une évaluation et la mise en place précoce d'une prise en charge adaptée, associant un orthophoniste spécialisé dans les troubles de l'oralité (*cf.* § 2.4.7). S'y associe fréquemment un reflux gastrique important et durable ainsi qu'une tendance à la constipation qui peuvent être responsables de douleurs, à rechercher de façon systématique. Les prises alimentaires peuvent ainsi être insuffisantes et un refus d'alimentation peut être observé si l'enfant a mal lorsqu'il avale ou lors du reflux. La croissance staturo-pondérale doit être surveillée, la constipation et le reflux gastrique traités de façon symptomatique. L'intervention de l'orthophoniste peut aider à trouver ce qui pose problème et proposer des savoir-faire adaptés. Un travail précoce sur l'oralité aura un impact sur l'alimentation, la déglutition salivaire et aidera à développer la respiration nasale, ce qui peut réduire les infections ORL (facilitées par la respiration buccale). La rééducation des praxies bucco-faciales aura également un impact positif sur l'expressivité des mimiques et donc la communication non verbale. Il est également important de veiller à ce que l'enfant soit correctement installé pendant les temps de repas, et l'installation dans un corset siège peut être nécessaire en cas d'hypotonie importante.

Par la suite, la surveillance de la courbe pondérale et de l'IMC sont nécessaires. Un suivi diététique avec évaluation du comportement alimentaire doit être mis en place si un changement de couloir ou

l'existence d'un surpoids est constaté sur la courbe d'IMC (97^{ème} percentile chez l'enfant ou IMC>25 kg/m chez l'adulte). Une évaluation médicale spécialisée endocrinologie/nutrition doit être réalisée si l'IMC dépasse l'IOTF 30 chez les enfants ou > 30 kg/m² chez les adultes : recherche des déterminants notamment antécédents familiaux et médicamenteux, analyse de la composition corporelle, des troubles du comportement alimentaire et de l'activité physique/sédentarité, recherche d'éventuelles comorbidités notamment métaboliques et respiratoires. Il est important de dépister et de prévenir l'impulsivité alimentaire pour des produits comestibles ou non. L'accompagnement familial, l'éducation de l'entourage (parents, acteurs des établissements médico-sociaux) et le contrôle de l'environnement dans tous les lieux de vie sont indispensables en cas de troubles du comportement alimentaire pour prévenir l'apparition et/ou l'aggravation d'un surpoids ou d'une obésité. Le contrôle de l'environnement du patient implique la limitation de l'accès à la nourriture (éviter les cuisines ouvertes, pas d'accès libre aux poubelles etc). Il est recommandé d'anticiper et d'accompagner les occasions d'accès à la nourriture (repas festifs, buffets, courses, trajets) et de privilégier les repas structurés, à l'assiette ou au plateau, prédéfinis à l'avance par contrat. Par ailleurs le principe de « sécurité » alimentaire est important en insistant sur la régularité de la prise des repas dans la journée et sur la ritualisation des repas (assurance de l'alimentation attendue : « ni doute, ni espoir ») en mettant en place un cadre alimentaire, si possible écrit et réalisé par un professionnel de la nutrition et des troubles du comportement alimentaire (diététicien(ne), médecin nutritionniste) auquel chacun peut se référer. Il est fortement déconseillé d'utiliser la nourriture comme un moyen de gratification ou de punition. La cohérence dans l'application du cadre alimentaire entre les différents acteurs de la prise en charge est indispensable. S'il existe des préoccupations et obsessions alimentaires, il convient de détourner l'attention en évitant les activités en lien avec la nourriture (ateliers cuisine etc...) et en proposant des activités régulières. La lutte contre la sédentarité et la pratique d'une activité régulière (2 à 3 fois par semaine au moins (et idéalement quotidiennement) sont aussi recommandées dès le stade de surpoids. Pour les conseils pratiques sur le cadre alimentaire et la pratique d'une activité physique adaptée dans le cadre d'une obésité associée à un trouble du neurodéveloppement, le lecteur est invité à se référer au PNDS générique : obésités de causes rares (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280217/fr/generique-obesites-de-causes-rares).

4.4 Les troubles de la communication

4.4.1 Généralités et principes de base

La communication est évaluée comme un enjeu prioritaire de la prise en soin (PES) par les familles et les professionnels (Kolevzon *et al.*, 2021). Le développement de la communication réduit les comportements-défis et améliore la qualité de vie (S. N. Calculator, 2016; Kolevzon *et al.*, 2021; Pearson, Wilde, Heald, Royston, & Oliver, 2019). La PES de la communication devrait suivre les préconisations actuelles pour le handicap sévère, en s'adaptant aux spécificités du SA, de la personne et de son environnement. Cette PES repose notamment sur les principes suivants (Beukelman & Light, 2020; Brady, Kelly, Godwin, Enderby, & Campbell, 2016) :

- (1) La reconnaissance du droit et du potentiel à la communication
- (2) L'adoption d'une pratique basée sur la preuve

- (3) L'implication des familles et des partenaires de communication
- (4) L'introduction précoce et sur le long terme d'un outil de CAA robuste

La CAA (Communication Augmentée *et* alternative) robuste désigne des méthodes et/ou des outils permettant l'accès à trois dimensions fondamentales du langage (i) un vocabulaire riche, non limité a priori ; (ii) la possibilité de combiner les symboles de ce vocabulaire ; (iii) la possibilité d'exprimer tous les actes communicatifs et dans n'importe quelle situation.

4.4.2 Âge de début de la PES, fréquence et durée

La PES de la communication dans le SA doit commencer :

- Dès le diagnostic;
- Dès le constat que la personne n'a pas d'outil de communication alternative robuste à disposition (pour les plus âgés et sans limite d'âge).

La PES s'installe dans la durée et devrait être la plus fréquente possible, surtout pendant la période qui précède le moment où la personne va utiliser la communication symbolique. L'utilisation des premiers symboles peut prendre des mois, voire des années de stimulation quotidienne. Cette période est très difficile pour les aidants et les abandons des outils et des routines quotidiennes requis sont très fréquents (Moorcroft, Scarinci, & Meyer, 2019).

4.4.3 La guidance des aidants

La guidance des aidants est incontournable puisque le développement communicatif des personnes avec le SA, puis la mise en œuvre de la communication au quotidien passent par des aménagements importants et ne peuvent se faire sans l'adhésion à des connaissances qui vont parfois à l'encontre du « bon sens commun ». La guidance va consister en particulier à : (1) expliquer les enjeux, les difficultés, les options possibles pour permettre un choix éclairé en termes de CAA ; (2) montrer comment adapter l'environnement et les comportements au quotidien pour stimuler et soutenir la communication de la personne (McNaughton *et al.* 2019).

4.4.4 L'évaluation

L'évaluation ne sera pas pensée en termes d'identification de pré-requis à l'introduction d'une PES et/ou d'une CAA. L'objectif est de suivre l'évolution de la personne et d'ajuster ou de réajuster la PES en déterminant les éléments intrinsèques et extrinsèques permettant de multiplier les opportunités de communication adaptées (Beukelman & Light, 2020; Brady *et al.*, 2016). Ainsi, elle doit permettre d'identifier :

- (1) Les capacités perceptives et motrices de la personne (attention à l'installation)
- (2) Les comportements réceptifs et expressifs pré-intentionnels et intentionnels
- (3) Les objets, personnes, événements qui induisent ces comportements
- (4) Les événements qui constituent un renforcement positif pour la personne
- (5) La manière de susciter l'attention conjointe, de l'orienter et de la maintenir
- (6) Les comportements-défis et leur signification

Pour cela une approche plurielle est requise (Brady *et al.*, 2016; Soorya, Leon, Trelles, & Thurm, 2018) afin de :

- (1) Recueillir les observations des proches de la personne via des questionnaires et/ou des entretiens dirigés (cf. Profil pragmatique¹ ou Matrice de communication²)
- (2) Observer les comportements réceptifs et expressifs de la personne en contexte « naturel » (cf. Inventaires écologiques, Brady *et al.* 2016)
- (3) Réaliser des observations directes structurées (cf. CHESSEP, Crunelle, 2018)

L'évaluation permet aussi d'identifier les contraintes environnementales et sera mise en relation avec les observations réalisées lors des suivis en orthoptie, kinésithérapie, ergothérapie etc.

4.4.4.1 *La parole (et la motricité orofaciale)*

Les difficultés de la motricité orofaciale affectent la parole mais aussi l'alimentation. Une thérapie motrice orofaciale devrait être proposée au plus tôt avec pour objectif de :

- (1) Travailler la sensibilité de la région orofaciale en particulier pour faciliter l'alimentation et l'hygiène dentaire
- (2) Développer le contrôle de la mâchoire pour la mastication et l'articulation
- (3) Développer la mobilité et le positionnement de la langue ainsi que le tonus des lèvres

4.4.4.2 *Le geste et le signe manuel*

Le « geste naturel » est la modalité de communication la plus fréquemment observée dans le SA. Il est idiosyncratique et difficile à interpréter quand on ne connaît pas la personne. Les signes conventionnels (LSF, Makaton) sont utilisables par certaines personnes mais la réalisation est souvent imprécise. L'usage du « geste naturel amélioré » peut être une alternative (même si le signe doit être favorisé quand la motricité le permet).

4.4.4.3 *Le geste naturel amélioré.*

Il s'agit de repérer les gestes-actions que la personne maîtrise et de les détourner pour la communication (Stephen N Calculator, 2002; S. N. Calculator, 2016). Par exemple, si la personne rejette des objets en les poussant, ce geste pourra être utilisé pour indiquer le refus de quelque chose. Cette méthode repose sur l'analyse des comportements et sur la mise en place d'apprentissage « in-situ ». Quand la personne n'imité pas, il peut être nécessaire de guider le geste si la personne l'accepte.

4.4.5 *La CAA aidée (ou avec support)*

La CAA robuste est la seule manière d'ouvrir la voie vers un vocabulaire plus riche et des actes de communication variés dans différents contextes (cf. figure ci-après). Les méthodes de CAA sans support (cf. gestualité) ne constituent pas des modalités de CAA robustes pour les personnes avec le SA. L'introduction de pictogrammes individuels peut élargir le vocabulaire mais sans enrichissement, ni organisation, les compétences vont être très limitées à certains contextes et certains actes de communication. Par ailleurs, la demande motrice de l'acte de communication doit être minimisée afin

¹ Pragmatics Profile For People Who Use AAC – adapté au français - Ace Centre Hollinwood Business Centre

² https://communicationmatrix.org/Content/Translations/Matrice_de_communication.pdf

que l'acte ne soit pas rédhibitoire. Le geste de pointage au toucher est la modalité la plus accessible. Le pointage n'est pas un prérequis à la mise en place des tableaux de pictogrammes, pas plus que la capacité à identifier les symboles utilisés de manière indépendante. Ces compétences vont se construire dans l'usage des tableaux de communication en contexte de communication. La complexité des tableaux et de leur organisation doit être adaptée aux compétences visuelles de la personne mais surtout à la capacité de l'environnement à les utiliser pour « donner le modèle ».

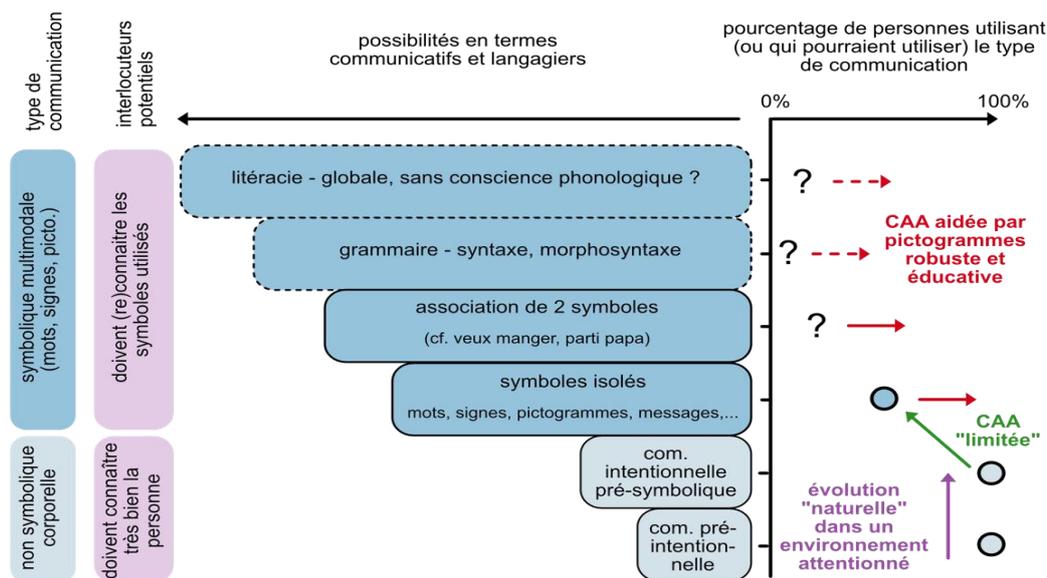


Figure 4 : Vue synthétique des enjeux de la PES et de l'introduction précoce d'une CAA

La figure 4 représente une vue synthétique des enjeux de la PES et de l'introduction précoce d'une CAA robuste pour soutenir le développement lexical et l'entrée dans la syntaxe et la litéracie. Selon la littérature, la plupart des personnes avec le SA ont une communication intentionnelle pré-symbolique alors que l'usage de symboles n'est pas systématique. L'utilisation de gestes, de pictogrammes isolés va permettre de développer la communication symbolique mais va limiter l'étendu du vocabulaire, les contextes et les actes de communications. La CAA robuste est la seule opportunité « d'aller plus loin » en termes de développement langagier : notamment parce qu'elle offre plus d'opportunités de pratiquer la communication symbolique.

4.4.6 Compétences socles, prérequis et CAA

Les difficultés d'adaptation caractéristiques des déficiences intellectuelles sévères font qu'il est important d'introduire la CAA robuste au plus tôt et de multiplier les contextes et les opportunités d'usage en « modélisation ». Les compétences requises à la communication (cf. l'attention conjointe, la demande, le pointage, l'alternance des tours et l'imitation) vont se développer en contexte de communication via l'usage de l'outil (McNaughton *et al.*, 2019). Il n'y a pas de prérequis à l'introduction de la CAA (Brady *et al.*, 2016) car c'est par l'usage et par la motivation d'agir sur l'environnement via l'outil de communication que les compétences socles se développent.

Comportement-défis et communication

L'évaluation devrait permettre d'identifier les comportements défis car ces comportements sont une forme de communication (Beukelman & Light, 2020). L'objectif de la PES de la communication est

aussi de remplacer ces comportements par des actes de communication plus signifiants et acceptables socialement.

Les supports à la communication

Les difficultés cognitives des personnes avec le SA font que leur communication requiert d'augmenter l'environnement par des objets physiques ou numériques tels que :

- Un planning visuel, avec les séquences des activités de la journée, les personnes qui vont être vues etc... ;
- Des cahiers de vie et/ou des albums photo qui pourront servir de base de conversation avec les partenaires de communication à la maison et en dehors ;
- Des scènes visuelles et/ou tableaux de langage assistés (TLA) offrant un vocabulaire contextuel, intégré ou non à l'outil de communication pour soutenir la communication dans des contextes habituels (proposés sous forme de set de table pour le repas, sur les murs de la salle de bain ou des toilettes, sur des coussins pour le coucher...) ;
- Un « passeport de communication » ou « carnet de bord » qui va informer des besoins, des goûts et stratégies de communication de la personne pour faciliter son inclusion ;

La lecture accompagnée de TLA spécifiques à l'histoire (lecture partagée) permet aussi de travailler le vocabulaire, le commentaire et l'attention partagée en contexte de communication.

Les exigences de la PES et sa complexité ne doivent pas faire perdre de vue que l'objectif premier est d'améliorer la qualité de vie de la personne et de ses proches (Light & Mcnaughton, 2015).

4.5 Le phénotype comportemental et les troubles du comportement (comportements-défis et troubles psychiatriques)

Le phénotype comportemental apparaît tôt dans la vie avec les accès de rires inattendus et une hyperexcitabilité. Par la suite, les problèmes d'attention, l'agitation et les troubles du sommeil sont souvent au premier plan, et favorisent les troubles du comportement. En grandissant, à l'adolescence notamment, les manifestations anxieuses, l'intolérance à la frustration peuvent se traduire par des manifestations d'agressivité et/ou des comportements-défis. Une analyse rigoureuse des comportements est nécessaire pour décrypter sa/ses signification(s). L'analyse et la prise en charge par le psychologue et l'éducateur viennent en soutien de la famille. L'expertise du psychiatre ou pédopsychiatre est parfois nécessaire.

Devant un comportement-défi ou l'apparition d'agressivité, il faut rechercher des causes, qui peuvent être liées (i) aux troubles de la communication, (ii) à l'environnement, (iii) à l'état de santé et en particulier la recherche de douleurs (douleurs dentaires, reflux, constipation...), d'un déséquilibre de l'épilepsie, (iv) des causes d'origine psychiatriques (anxiété, dépression...), (v) à un manque d'activité ou d'activités appréciées. La recherche d'une douleur et de son étiologie est une priorité pour comprendre, soulager et traiter.

Une prise en charge éducative, comportementale, des rituels et des actions sur l'environnement doivent toujours être proposées. Apporter des outils de communication adaptés peut prévenir l'apparition de comportements inadaptés. Les particularités sensorielles et comportementales du SA rendent nécessaire des adaptations individualisées. Une vigilance particulière doit être portée à

l'enrichissement sensoriel de l'environnement, qui, s'il est nécessaire, doit être réalisé de manière structurée, compte-tenu de l'appétence des personnes atteintes de SA pour les stimulations sensorielles, afin de ne pas donner lieu à un renforcement involontaire des comportements inadaptes, répétitifs et stéréotypés. Cet enrichissement sensoriel devrait être effectué dans tous les environnements de vie de la personne (école ou institution médico-sociale comprise).

La prescription médicamenteuse n'intervient qu'en cas d'insuffisance des mesures précédentes. Les traitements antipsychotiques souvent prescrits dans les difficultés comportementales doivent être utilisés avec grande prudence, à faibles doses, et en surveillant très attentivement les effets secondaires (notamment sédation, syndrome extra-pyramidal). En fonction des symptômes psychiatriques présentés (anxiété, dépression...), d'autres alternatives thérapeutiques et d'autres psychotropes peuvent être proposés et sont bien mieux tolérés que les antipsychotiques et ont l'avantage de ne pas entraîner de sédation particulièrement délicate dans le SA (antidépresseurs par exemple)

Les troubles du comportement, les intérêts restreints et répétitifs et les recherches sensorielles intenses constituent une limite majeure à l'engagement des enfants et des adultes dans des rééducations motrices, langagières ou dans un programme d'apprentissage pédagogique. De plus, la rigidité de fonctionnement des personnes atteintes de SA rend particulièrement difficile le transfert d'une compétence apprise dans un contexte à un autre contexte. Afin de favoriser, d'une part l'engagement de l'enfant ou de l'adulte dans les interventions thérapeutiques ou pédagogiques menées et d'autre part la généralisation des apprentissages (qu'ils soient de nature motrice, langagière, cognitive, sociale ou d'autonomie), un accompagnement pluridisciplinaire et coordonné entre tous les intervenants revêt une importance particulière et doit être mis en œuvre le plus précocement possible.

4.6 Les troubles du sommeil

Chaque trouble du neurodéveloppement peut être caractérisé par un type spécifique de trouble du sommeil qui doit être diagnostiqué avec précision pour permettre un traitement optimisé. Par conséquent, après une anamnèse et un examen physique précis, il est important de dépister les points d'appel orientant vers des troubles du sommeil qui nécessiteraient une exploration complémentaire. Ainsi, en cas de suspicion de syndrome d'apnées du sommeil, de mouvements périodiques au cours du sommeil, d'épilepsie nocturne ou encore de parasomnie complexe, un enregistrement par (vidéo)polysomnographie peut être indiqué. Un bilan biologique pourra préciser la présence d'une carence martiale, plus fréquemment retrouvée chez les patients avec SA et alors souvent associée à des mouvements périodiques nocturnes (Ryan CS, *et al.*, 2020).

4.6.1 Rôle des parents et interventions comportementales

Ainsi, après avoir exclu les facteurs médicaux et les autres troubles spécifique du sommeil (c'est-à-dire l'épilepsie, le reflux gastro-œsophagien, la carence en fer, le SAOS, les mouvements périodiques au cours du sommeil), la psychoéducation des parents et les interventions comportementales constituent le traitement de première ligne des troubles du sommeil pour un tableau clinique d'insomnie ou de trouble circadien du rythme veille-sommeil (TCRVS). En effet, même si les anomalies génétiques et/ou épigénétiques dans la régulation du sommeil/éveil prédisposent les patients atteints de troubles du neurodéveloppement aux troubles du sommeil, une mauvaise hygiène

de sommeil, des associations négatives et l'absence de limites contribuent à maintenir la perturbation du sommeil. Par conséquent, toutes les techniques comportementales visent à promouvoir les capacités d'auto-apaisement qui permettent à l'enfant de se rendormir de façon autonome. Les parents sont des figures actives fondamentales pour mettre en œuvre des stratégies de traitement comportemental, telle que la promotion d'un environnement sombre, calme, relativement frais, non stimulant, et pauvre en stimuli visuels et auditifs (comme les appareils électroniques). Les parents doivent établir une routine de coucher suivie de manière cohérente et maintenir des horaires de veille/sommeil réguliers, en évitant à l'enfant de se coucher plus tôt ou de dormir plus tard en raison d'un manque de sommeil. Différents traitements comportementaux peuvent compléter ces approches minimales (Egan M *et al.*, 2019). Un site plein de ressources pour les parents qui expliquent ces modalités pour les familles est celui du réseau morphee: <https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/en-savoir-plus/sommeil-et-handicap/>

4.6.2 Traitements médicaux

Si la première approche thérapeutique, comprenant à la fois des aspects psychoéducatifs pour les parents, le travail sur les bonnes habitudes de veille et de sommeil (hygiène de sommeil) ainsi que les interventions comportementales s'avèrent insuffisantes, il est recommandé de mettre en place une pharmacothérapie favorisant le sommeil tout en poursuivant l'intervention comportementale.

Dans une étude récente établissant une corrélation entre le schéma veille-sommeil et les taux sériques de mélatonine, les enfants atteints de SA présentaient des troubles du rythme circadien du sommeil (TRCS), notamment un syndrome de retard de phase de sommeil (SRPS) ou encore un rythme en libre cours ; les taux sériques de mélatonine nocturne des patients atteints de SA étaient significativement bas et les patients atteints de SA avec SRPS présentaient un pic de mélatonine retardé. Un traitement par mélatonine est ainsi une des pistes pharmacologiques fréquemment proposées aux patients avec SA et troubles du sommeil (Pereira JA *et al.*, 2020).

La Mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est un médicament chronobiotique essentiel à la régulation du cycle veille-sommeil (Lalanne S *et al.*, 2021). Tout au long de la vie, depuis l'âge de 3 mois environ, sa production et sa sécrétion commencent le soir et culminent pendant la nuit entre 2h00 et 4h00 du matin ; les concentrations diurnes sont faibles voire non-détectables. Sa production et sa libération sont inhibées par la lumière. Une faible dose de mélatonine à libération immédiate (0.5 mg), en traitement chronobiotique, peut être efficace chez certains enfants, notamment pour avancer la phase du sommeil dans le cadre d'un SRPS. L'effet bénéfique de doses élevées de mélatonine à libération immédiate n'a pas été démontré. Contrairement aux hypnotiques traditionnels tels que l'hydrate de chloral et les benzodiazépines, la mélatonine n'affecte pas l'architecture du sommeil (Buonfiglio, Hummer, Armstrong, Christopher Ehlen, & DeBruyne, 2020). Étant donné que les troubles du sommeil associés au SA touchent à la fois l'endormissement et les réveils nocturnes, le traitement par de la mélatonine à libération prolongée a tout son intérêt. Alors qu'une large étude multi-centrique internationale portant sur la formule pédiatrique de la mélatonine LP en double aveugle contre placebo, dans une population de 125 enfants et adolescents âgés entre 2 et 17.5 ans avec TSA ou autres troubles neurogénétiques avait été ouverte aux enfants et adolescents avec SA, aucun enfant avec SA n'avait finalement été inclus dans l'étude, empêchant ainsi l'AMM de la mélatonine pédiatrique LP dans cette population. En revanche, les résultats de cette étude démontraient les forts bénéfices d'un traitement par mélatonine LP à la fois sur le sommeil (temps total

de sommeil, latence d'endormissement, continuité de sommeil), ainsi que sur le comportement et la qualité de vie des familles, chez les enfants ou adolescents avec TSA ou syndrome de Smith Magenis, avec des dosages en LP (contrairement à la LI) entre 2 et 10 mg le soir, à prendre 30 minutes à 1 heure avant le coucher (Gringras P *et al.*, 2020 ; Maras A *et al.*, 2018 ; Schroder CM *et al.*, 2019) . Peu d'effets secondaires ont été décrits, sur la durée de 2 ans de cette étude (Malow BA *et al.*, 2020 ; Maras A *et al.*, 2018).

4.7 Les troubles neuromoteurs

4.7.1 Kinésithérapie

Une prise en charge précoce par kinésithérapie doit être mise en place. Elle facilite l'autonomie de déplacement au sol, puis l'acquisition de la marche dans la petite enfance. Par la suite, elle est nécessaire pour lutter contre l'apparition de schémas moteurs pathologiques, renforcer les réactions de protection en cas de chute, prévenir l'apparition de rétractions et permettre de conserver une mobilisation correcte à long terme.

La stimulation motrice est toujours indiquée, notamment chez les patients marchants afin d'entretenir leurs capacités également à l'âge adulte. Pour les non marchants, une verticalisation est recommandée afin notamment d'améliorer le transit, et à visée d'amélioration de la minéralisation osseuse.

Concernant la kinésithérapie motrice, il est rapporté une amélioration des performances motrices chez un enfant ayant démarré la prise en charge à 6 mois, au rythme de 3 séances par semaine (Kara, Mutlu, Gunel, & Haliloglu, 2010). Cependant, il n'existe pas d'étude prospective à plus grande échelle permettant de recommander une prise en charge intensive au long cours, les objectifs et moyens nécessaires pour les obtenir devant être adaptés à l'enfant ou à l'adulte, et revus au cours du temps de façon régulière, comme c'est le cas de l'infirmité motrice cérébrale.

Le travail est effectué de façon ludique, en utilisant les outils de communication propres à chaque patient pour un accompagnement dans la durée. Une stimulation motrice à l'âge adulte est nécessaire pour ne pas perdre la marche, et de façon plus globale maintenir une autonomie motrice. Il faut souligner l'importance d'une bonne adaptation au fauteuil indispensable pour éviter aggravation des déformations, des épisodes douloureux.

4.7.2 Psychomotricité

Les personnes porteuses du SA présentent des profils très différents, mais partagent certaines difficultés : un retard moteur, une agitation motrice accompagnée de difficultés gestuelles, des troubles de la régulation tonico-émotionnelle et généralement une perturbation importante dans le traitement des informations sensorielles. Celles-ci peuvent intervenir dans le domaine tactile, ce qui pénalise beaucoup les activités de manipulation, mais aussi dans les domaines auditif, gustatif, visuel, ce qui entraîne une désorganisation sur le plan tonico-moteur et dans les capacités d'échanges et d'interaction de la personne avec son environnement.

Ces différentes problématiques sont au centre du travail en psychomotricité, qui doit, si possible, débiter le plus précocement possible. Différents bilans permettent au psychomotricien de comprendre, d'observer, d'évaluer les difficultés et les compétences afin de proposer un projet

thérapeutique, et une prise en charge « sur mesure ». L'objectif est de permettre aux patients de découvrir leur corps, d'être dans le plaisir d'agir, d'expérimenter des manipulations, d'explorer. Le travail de proprioception doit favoriser la construction d'une image corporelle plus stable, renforçant le sentiment d'exister, ce qui permet une interaction plus aisée avec le monde environnant. La psychomotricité, qui doit être pluridisciplinaire et menée en étroit partenariat avec la famille, s'intègre dans un accompagnement global de la personne porteuse d'un SA.

4.7.3 Ergothérapie

L'ergothérapeute a comme objectif de favoriser l'autonomie dans les actes de la vie quotidienne (toilette, habillage, repas et aide à l'autonomie à table, déplacements, modes de communication, loisirs). L'évaluation est réalisée en situation réelle, en lien étroit avec les proches ou/et les professionnels qui assurent l'accompagnement de l'enfant, du jeune puis de l'adulte. L'ergothérapeute pourra préconiser des moyens facilitateurs ou des moyens de compensation dans tous les domaines de la vie quotidienne: des gestes, des aides techniques, un aménagement du domicile et/ou du véhicule, des outils de communication adaptés, en intégrant toujours l'environnement de la personne

4.8 Epilepsie

Il n'y a pas de recommandation spécifique de mesure préventive en termes de bilan (EEG) ou de traitement, en dehors d'une surveillance clinique et d'une vigilance vis-à-vis de la survenue d'épisodes critiques.

En revanche :

- Une information peut être proposée à l'entourage avant le début de l'épilepsie pour apprendre à reconnaître une crise et contacter un médecin en cas de manifestations évocatrices
- La confirmation d'une épilepsie chez un enfant porteur d'un SA nécessite la mise en place d'un traitement antiépileptique au long cours et d'un suivi neuropédiatrique.
- La mise en place d'un traitement de fond nécessite un suivi médical spécialisé régulier (observance, efficacité, tolérance du traitement...)
- Une information doit être proposée sur les éventuels facteurs déclenchants (fièvre, dette de sommeil...) et les éventuelles précautions vis-à-vis de certaines activités à risque (discutées au cas par cas de manière individuelle), ainsi que des recommandations sur le mode de couchage, sur la douche (à privilégier au bain)
- La formation de l'entourage à la prise en charge des crises à domicile (actions pratiques, critères de gravités, indications d'appel du 15...)
- L'indication éventuelle d'un traitement de recours (diazepam intrarectal, Midazolam buccal) en cas de crise supérieure à 5 mn, et ou crises répétées doit être évaluée et expliquée à l'entourage

Les traitements antiépileptiques sont nécessaires, très souvent au long cours. L'objectif du traitement est le contrôle des crises et non la réduction des anomalies EEG inter-critiques présentes à la veille et au sommeil.

4.8.1 Choix du traitement

La démarche thérapeutique ne fait pas l'objet de prescription protocolisée. Le choix se porte sur des molécules à large spectre, actives notamment sur les absences et les myoclonies. Les molécules répondant à ces critères, le plus couramment citées dans la littérature sont le valproate de sodium, les benzodiazépines, le levetiracetam, le topiramate, la lamotrigine (Ruggieri *et al* 1998, Franz *et al* 2000, Thibert *et al* 2009). La molécule prescrite le plus souvent en première intention est le valproate de sodium (Valente *et al* 2006, Thibert *et al* 2009). Shaaya *et al* (Shaaya, Grocott, Laing, & Thibert, 2016) ont montré, sur une étude rétrospective portant sur une petite population, un même profil d'efficacité pour le valproate de sodium, le topiramate, le levetiracetam, la lamotrigine, mais les auteurs attirent l'attention sur une vigilance vis-à-vis de la tolérance du valproate, notamment en termes de tremblements. Une prescription initiale en monothérapie est la règle, une association pouvant être proposée en cas d'échec de cette monothérapie. L'ethosuximide peut avoir sa place dans les absences et les myoclonies. Guerrini 1996, Gotto 2015 ont rapporté une efficacité des benzodiazépines, du piracétam, du lévétiracétam, de l'étosuccimide en cas de myoclonus cortical. Le piracétam (Nootropyl ou Ganacet) à fortes doses est efficace sur les myoclonies et peut améliorer la motricité des enfants.

Les benzodiazépines ont souvent une bonne efficacité, mais sont rarement prescrites en première intention en raison du profil de tolérance (excitation ou somnolence, aggravation de l'ataxie, encombrement) ; elles peuvent être proposées lors des épisodes aigus ou en association.

Il n'y a qu'une expérience limitée avec des molécules de dernière génération (zonisamide, rufinamide, pérampandol, eslicarbazépine...). La tolérance comportementale et somatique (poids) du traitement doit être réévaluée de façon rapprochée après introduction, et peut conduire à une réadaptation thérapeutique.

4.8.2 Traitements aggravants - pharmacorésistance

Il faut être prudent sur l'utilisation de molécules à action ciblée sur les crises focales (Carbamazépine, Vigabatrin, Oxcarbazépine, Lacosamide...) car elles sont susceptibles d'aggraver les crises généralisées, les absences et les myoclonies. La Vigabatrine et la Tiagabine (anticonvulsivants qui augmentent les niveaux de GABA dans le cerveau) sont contre-indiquées chez les personnes atteintes du SA. Pour des raisons inconnues, la Carbamazépine, la Vigabatrine et la Tiagabine peuvent provoquer le développement d'autres types de crises ou d'un état épileptique non convulsif. Par analogie, il conviendra d'être prudent avec l'Eslicarbazépine. Ce développement de crises paradoxales n'est pas limité aux individus atteints du syndrome Angelman (Dagli *et al.*, 1993).

En cas de pharmacorésistance avec crises fréquentes et persistantes, après avoir exclu un traitement aggravant, et/ou traité un facteur de décompensation somatique, le régime cétogène (Grocott, Herrington, Pfeifer, Thiele, & Thibert, 2017; Thibert *et al.*, 2012) ou la stimulation du nerf vague (Tomei, Mau, Ghali, Pak, & Goldstein, 2018) ont pu montrer un bénéfice dans des observations isolées.

4.8.3 Le suivi sous traitement

La mise en place d'un traitement antiépileptique nécessite un suivi régulier en consultation dont la fréquence sera adaptée à l'équilibre de l'épilepsie. Ce suivi comprendra l'évaluation de

- l'observance : à l'interrogatoire, utilisation de semainier, dosage médicamenteux des molécules dosables (Valproate, Carbamazépine, Phénytoïne, phenobarbital, Lamotrigine...)
- L'efficacité évaluée sur la fréquence des crises, leur durée, les périodes sans crises, l'utilisation de traitements de recours, l'impact sur la vie quotidienne. L'utilisation de calendrier de crises est un outil précieux.
- la tolérance basée en premier sur la clinique ; une surveillance biologique est indiquée selon la clinique et le choix de la molécule prescrite
- en cas de pharmacoresistance ou d'aggravation de l'épilepsie, il convient de s'assurer de l'observance, de l'absence de facteurs extérieurs (fièvre, dette de sommeil, toxique...), de l'ajustement de la posologie, de l'absence d'aggravation liée au choix de la molécule ; on sera également attentif à la confusion avec des phénomènes paroxystiques de nature non épileptique.

4.8.4 Traitements d'urgence

Les status non convulsifs (et convulsifs) font l'objet d'une prise en charge spécifique. Leurs traitements reposent en première intention sur l'emploi des benzodiazépines. En cas d'absences ou de myoclonies, avec un retentissement modéré sur l'état de conscience, une prescription per os peut être proposée (sur quelques jours suivie d'une décroissance progressive). En cas d'état de mal constitué, l'hospitalisation s'impose pour mettre en place un traitement par voie veineuse par benzodiazépines. En cas de crise prolongée supérieure à cinq minutes, ou de crises répétées, une prescription conditionnelle de Midazolam buccal, ou Diazepam rectal peut être donnée aux parents.

Enfin, la prise en charge d'une épilepsie ne se limite pas à la mise en place du traitement, mais doit inclure la prise en compte de l'impact sur les fonctions cognitives, les conséquences sur vie quotidienne (risque de chute, fatigabilité, restriction d'activités quotidiennes et sportives), sur la scolarisation et l'intégration en collectivité, la vie familiale, les conséquences psychologiques ; des séances d'éducation thérapeutique dédiées peuvent être utiles.

4.8.5 Epilepsie et gynécologie

4.8.5.1 L'épilepsie cataméniale

Parmi les patientes épileptiques atteintes de SA, 38% ont une épilepsie cataméniale qui se manifeste par une augmentation de la fréquence des crises lors des menstruations. L'hypothèse physiopathologique pour expliquer ce phénomène repose sur le fait que l'estradiol exerce un effet excitateur par activation du récepteur NMDA au glutamate et diminution de la synthèse de GABA-A ; il est donc proconvulsivant. À l'inverse, la progestérone, et plus particulièrement l'un de ses métabolites actifs, l'allopregnanolone, exerce un effet inhibiteur, en agissant par activation du récepteur GABA-A ; elle est donc plutôt anti-convulsivante.

Cette épilepsie cataméniale est contrôlée, soit par la majoration des doses d'antiépileptiques (57%), soit par l'utilisation d'un traitement hormonal (43%) (Kaskowitz *et al*). Ainsi, plusieurs études rapportent une efficacité de la progestérone naturelle, à la dose de 100 à 200 mg/j, par voie orale ou vaginale, administrée de façon cyclique, soit quelques jours avant les règles en cas de crises

périmenstruelles, soit à partir du 15^{ème} jour du cycle en cas de crises survenant pendant la phase lutéale chez les femmes qui ont des cycles anovulatoires (Herzog AG, 1995). Contrairement à la progestérone naturelle, les progestatifs de synthèse sont peu ou non efficaces. L'acétate de médroxyprogestérone injectable semble efficace sur la fréquence des crises (Mattson RH *et al.*, 1984). Son mode d'action est cependant incertain : effet par le biais de l'aménorrhée qu'il induit ou activité anticonvulsivante. Les progestatifs norstéroïdes ne sont pas efficaces. Il n'y a pas, en revanche, de données concernant les progestatifs de synthèse oraux dérivés des prégnanes et norprégnanes, largement utilisés en France. La contraception oestroprogestative peut également être proposée en administration continue (Crawford P, 2005).

4.8.5.2 Epilepsie et contraception

L'épilepsie n'est pas en elle-même une contre-indication à l'utilisation de contraceptifs hormonaux ou non hormonaux.

Certains traitements antiépileptiques sont inducteurs enzymatiques et peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (Tableau 1). Ainsi, selon les recommandations de bonne pratique élaborées par la Société Française de Neurologie, il n'est pas recommandé de prescrire, dans un but contraceptif, une contraception progestative quel que soit la voie d'administration. Il paraît raisonnable d'éviter également les contraceptifs oestro-progestatifs minidosés, et de proposer en 1^{ère} intention une contraception non hormonale.

DCI	Nom commercial
Phénobarbital	Gardenal [®]
Primidone	Mysoline [®]
Phénytoïne	Dilantin [®]
Carbamazépine	Tégréto [®]
Felbamate	Taloxa [®]
Topiramate >200mg/j	Epitomax [®]
Rufinamide	Inovelon [®]
Oxcarbazépine	Trileptal [®]

Tableau 2 Les traitements antiépileptiques inducteurs enzymatiques

A l'inverse, plusieurs études pharmacocinétiques ont montré que la contraception oestroprogestative pouvait diminuer les concentrations plasmatiques de lamotrigine jusqu'à 50%, exposant donc à un risque de recrudescence des crises (Christensen J *et al.*, 2007). Par conséquent, il est important d'informer le neurologue en cas d'initiation d'une contraception oestroprogestative, afin qu'il puisse majorer la posologie de lamotrigine. Les progestatifs purs ne semblent pas entraîner ce type d'effet.

4.9 Les soins dentaires

Il est important que l'enfant ait un suivi régulier et rigoureux tous les ans en l'absence de signes d'appel, afin de repérer toute nouvelle lésion carieuse à un stade le plus précoce. Pour ce faire, une bonne observation clinique à chaque séance de contrôle, sur dent sèche avec un sondage délicat, et des radiographies « bitewings », plus précises qu'un simple panoramique dentaire, sont indiquées. Il faut aussi mettre en place une prévention fluorée pour limiter le risque carieux dû à l'hyposialie. Un bilan bucco-dentaire avant traitement d'anti-résorbeurs osseux, ainsi qu'un suivi régulier sont alors nécessaires.

Plusieurs méthodes de prise en charge peuvent être envisagées pour les soins chez les patients atteints du SA. Tout dépend du degré de coopération du patient, mais également de son état d'excitation, de peur, ou de sa douleur.

Les soins à l'état vigile doivent être tentés en première intention. Cela permet l'accès de travailler de façon classique, sans effets indésirables des drogues ou des plateaux techniques compliqués (MEOPA, AG). L'anxiété et/ou la non-coopération du patient peuvent compromettre le bon déroulement des séances. L'hypnose peut être associée pour améliorer la sérénité des soins.

Le cas échéant, la prémédication sédatrice est parfois nécessaire et suffisante. Les médicaments les plus fréquemment utilisés sont l'hydroxyzine (Atarax®), le midazolam (Hypnovel®) et le diazépam (Valium®). L'administration est souvent orale/sublinguale, parfois rectale voire intra-nasale ou intramusculaire. L'action de ces médicaments sur le SNC peut également entraîner une diminution des rythmes cardiaques, respiratoires et des réflexes, Il faut être vigilant quant au dosage de ces drogues sédatives, au risque de provoquer chez le patient une sédation plus profonde que nécessaire.

Une surveillance des constantes et une formation aux techniques de réanimation doivent être entreprises par le praticien qui prodigue ces soins. Le plateau technique pour ce type de prise en charge est donc plus important et les risques non nuls. Cependant, grâce à l'apparition des soins et/ou de l'examen dentaire sous MEOPA, ceux-ci sont réalisés dans des conditions bien plus sûres pour la santé des patients. Il existe des contre-indications à l'utilisation du MEOPA :

- Patients nécessitant une ventilation en oxygène pur
- Hypertension intracrânienne
- Toute altération de l'état de conscience
- Pneumothorax
- Bulles d'emphysème
- Embolie gazeuse
- Accident de plongée
- Distension gazeuse abdominale
- Traumatisme facial intéressant la région d'application du masque

L'anesthésie générale (AG) est le dernier recours pour effectuer les soins chez les patients porteurs du SA mais elle peut présenter des risques, notamment lors de la phase de réveil (nausées, vomissements, irritation de la gorge, engourdissement ou paralysie de certains nerfs, risque vital en cas d'allergie grave, d'asphyxie, arrêt cardiaque).

4.9.1 *Les mesures préventives*

La prévention permet de cibler les problèmes dentaires à leurs stades initiaux et de faciliter les traitements nécessaires. Les objectifs de la prévention dentaire sont multiples :

- Reminéraliser les lésions sans cavitation
- Stabiliser les lésions avec cavitation
- Prévenir les nouvelles lésions

Plusieurs moyens pour y parvenir sont à prendre en considération :

- Enseignement à l'hygiène orale et assainissement
- Fluoration
- Scellants dentaires
- Gels à base de phosphates de calcium
- Produits à base de chlorhexidine
- Lasers

4.9.2 *Les mesures restauratrices*

Les pertes de substance dentaire d'origine carieuse ou non (érosions, attrition ou fracture dentaire), doivent être soignées le plus rapidement possible car une hyperhémie pulpaire ou une pulpite réversible peuvent être gérées par des traitements simples. Sans traitement approprié, elles peuvent rapidement évoluer vers une pulpite irréversible, voire une nécrose pulpaire pour lesquelles les soins sont plus complexes (traitements radiculaires etc). Dans le cadre du SA, les ciments verresionomères pourront être utilisés dans les cavités de petites à moyennes étendues, de préférence peu sollicitées par les forces occlusales. Ils peuvent être utiles en tant que matériaux intermédiaires pour réduire le volume des cavités (techniques sandwich) et les agressions du complexe dentino-pulpaire, car ce sont de bons isolants thermiques et électriques. Le protocole est simple et rapide, et les restaurations sont plus durables, ce qui convient à la situation clinique du SA. En cas de traumatismes dentaires, notamment antérieurs, comme une fracture des incisives, le composite sera utilisé en lieu d'une digue dentaire.

Si des couronnes doivent être réalisées, il faut éviter la céramique, qui est un matériau trop fragile, notamment dans un contexte de bruxisme comme c'est souvent le cas chez les patients. Une couronne métallique est bien plus adaptée et résistera de façon plus pérenne à l'usure et aux contraintes masticatoires.

Les chutes des patients peuvent aussi faire l'objet d'une expulsion dentaire. Dans le meilleur des cas, la dent peut être réimplantée. Mais dans le cas de l'édentement, la première option est de proposer le port de prothèses amovibles. Celui-ci est souvent délicat, et très peu de patients avec un SA en portent. L'intégration d'une prothèse, si « envahissante » dans l'espace oral, doit être expliquée et comprise par le patient. Sa coopération est plus que jamais primordiale, sinon il s'obstinera à s'en débarrasser par tous les moyens, que ce soit à l'aide de la langue, de l'enroulement de ses lèvres, ou directement avec ses mains. L'édentement peut également être géré grâce à l'implantologie. C'est une solution efficace et durable pour traiter ce genre de problème. Néanmoins, il faut prendre en considération deux points :

- Chez les patients porteurs du SA, l'ostéointégration peut être compromise à cause des troubles ostéoporotiques préexistants. Un avis spécialisé est nécessaire sur l'administration de

biphosphonates en intra-veineuse avant toute intervention chirurgicale dentaire (afin de prévenir l'ostéochimionécrose des maxillaires).

- Les conséquences des ostéochimionécroses peuvent être dramatiques : outre la douleur, c'est toute une zone de l'os qui peut en pâtir, avec la perte potentielle des dents adjacentes.

Il y a aucune contre-indication orthodontique. Toutes les thérapeutiques peuvent être mises en place. Il faut toutefois privilégier des traitements de courte durée.

4.9.3 *La gestion du bruxisme*

La plupart des auteurs proposent des systèmes de gouttières maxillaires, dont la tolérance par une personne porteuse du SA est imprévisible. La réalisation de gouttière est simple puisqu'une empreinte à l'alginat suffit. Le port d'une gouttière maxillaire permet de limiter l'usure des dents protégées par la gouttière, ainsi que celles des antagonistes, en contact avec la résine de la gouttière. Il est également possible de sceller des coiffes pédodontiques en métal sur les premières molaires quand elles sont sur l'arcade. Ceci permet de maintenir un certain calage entre les arcades et évite une perte de dimension verticale trop importante. Aussi, l'usure métal contre métal est moins rapide que celle qui est occasionnée entre l'émail de la dent maxillaire et celui de la dent mandibulaire, permettant ainsi de « ralentir » l'attrition sur l'ensemble des arcades.

Une dernière approche, plus controversée, est une simple injection de toxine botulique qui permettrait de réduire l'hypertrophie des muscles masséters et diminuerait significativement le bruxisme.

Il faut donc cibler les thérapeutiques contre le bruxisme chez les patients les plus jeunes et les plus toniques, chez qui le bruxisme est le plus intense et dévastateur.

4.10 Les problèmes ophtalmologiques

La réadaptation visuelle doit être intégrée au programme de réadaptation dès le début pour améliorer les interactions non verbales et l'adaptation sociale et pour avoir des effets positifs sur les problèmes cognitifs ou d'attention. Si le port de lunettes est nécessaire, il conviendra d'accompagner le plus tôt possible le patient à les garder et les supporter.

Le strabisme doit être dépisté dans la petite enfance. A l'âge adulte, une surveillance doit être réalisée pour dépister un kératocône.

4.11 Les troubles orthopédiques

La survenue d'une scoliose est fréquente à l'adolescence. Ces atteintes rachidiennes majorent les problèmes de marche chez ces patients. Il convient de faire une surveillance clinique régulière, des radiographies du rachis au moindre doute et systématiquement au moment de la puberté. Les modalités de traitement des scolioses dans ce contexte sont peu rapportées (Sewell 2016). Cette étude rapporte des patients traités orthopédiquement et chirurgicalement mais les deux groupes sont en fait peu comparables du fait d'une sévérité très différente à la prise en charge. Les indications chirurgicales sont posées devant une diminution de la réductibilité, une aggravation des déformations et en cas de risque neurologique (dislocations « rotatoires » de la colonne vertébrale à l'union de deux courbures, cyphoses angulaires...) et en cas de retentissement sur le capacité respiratoire

L'arrêt de la croissance du tronc, plus que l'attente d'une maturation osseuse avancée, est un paramètre majeur pour décider d'une arthrodèse vertébrale. Les techniques opératoires sont classiques. L'arthrodèse vertébrale postérieure est l'intervention la plus souvent réalisée. Des arthrodèses circonférentielles sont parfois justifiées. Cette chirurgie lourde est nécessaire étant donné le très mauvais pronostic fonctionnel et même vital des graves déviations rachidiennes. Ainsi, lorsqu'une indication opératoire est posée, sur des scolioses sévères de plus de 45 degrés, avec parfois déjà un retentissement respiratoire, les patients à terme sont moins douloureux, ont moins de soucis respiratoires. Les patients opérés ont une augmentation de leur participation à des activités mais pas de leur capacité motrice. Une telle chirurgie ne se conçoit qu'après un bilan global, et une évaluation des fonctions respiratoire et cardiaque.

Lorsque la scoliose est découverte précocement, la question est celle du traitement orthopédique par corset. Beaucoup de déformations rachidiennes sont mineures, parfois non évolutives et ne doivent pas être traitées inutilement. Le corset a pour but de freiner l'évolution naturelle de la scoliose. Chez les patients non marchants, le maintien par corset améliore aussi la posture et les installations et est donc plutôt bien accepté. Rappelons par ailleurs pour ces patients l'intérêt d'un corset siège qui aura également pour but d'installer correctement les hanches, libérer les membres supérieurs et stimuler les capacités de communication et d'interaction. Chez les patients marchants, le risque de mettre en place un corset de jour est de figer les enfants et donc de diminuer leurs activités et leur développement. L'utilisation dans ce cadre de corset en hypercorrection à port nocturne nous paraît une bonne alternative mais il n'existe pas d'évaluation scientifique dans ce cadre nosologique. Les techniques chirurgicales d'instrumentation sans greffe rachidienne, permettant en théorie un traitement chirurgical plus précoce, n'ont pas été étudiées spécifiquement dans le SA.

Les pieds valgus, les rétractions du tendon d'Achille, tout comme le genu valgum sont relativement fréquents et apparaissent également autour de l'adolescence. L'effondrement des pieds en plats valgus nécessite parfois un soutien orthopédique par coques moulées, mais ce type de traitement n'a que peu de vertu correctrice et ne se justifie que s'il apporte un gain fonctionnel. Les indications chirurgicales au niveau des membres inférieurs restent exceptionnelles soit pour traiter un pied plat sévère et douloureux, soit lorsque la diplégie spastique est au premier plan. De même, concernant le traitement de la spasticité des membres inférieurs et notamment en cas de pied équin spastique et de flessum de genou sur ischio-jambiers courts, les injections de toxine botulique peuvent être indiquées. Les indications sont alors les mêmes que dans l'infirmité motrice cérébrale.

4.11.1 Rééducation et activités physiques

La kinésithérapie et la rééducation sont très utiles pour éviter les positions vicieuses et dans les périodes postopératoires permettant de retrouver une autonomie optimale. La kinésithérapie quotidienne ne doit pas être prescrite sans objectif précis. Elle doit faire la preuve de son efficacité et du bénéfice obtenu. Enfin, pour la vie quotidienne et les activités physiques, les contre-indications éventuelles sont surtout une affaire de bon sens.

En plus du travail de rééducation, il est nécessaire de proposer une activité physique régulière pour le patient atteint du SA. Les études mettent en avant différents impacts de l'activité physique et ce quels que soient l'âge et le degré de sévérité (Foucaud, Bury, Balcou-Debussche, & Eymard, 2010) :

- Améliorer les capacités fonctionnelles

- Améliorer la capacité aérobie
- Améliorer la coordination, le schéma corporel
- Prendre du plaisir dans la pratique
- Améliorer la qualité de vie et soutenir la socialisation
- Aider à l'autonomie

Afin d'atteindre ces objectifs, il serait souhaitable de suivre les recommandations pour le polyhandicap (Foucaud *et al.*, 2010)

- 2-3 fois/semaine un travail aérobie
- 2-3 fois/semaine un renforcement musculaire
- 2-3 fois/semaine un travail de coordination motrice et équilibre

L'activité, rarement proposée aux adultes, restent néanmoins primordiales. Elle doit être supervisée par les parents ou par un enseignant en activité physique adaptée.

La marche, avec ou sans aide, reste l'activité la plus proposée. D'autres activités sont bénéfiques comme par exemple la natation, l'équithérapie ou encore la danse. Les professionnels en activité physique adaptée pourront proposer des exercices en adaptant au mieux à la personne, à ses envies et ses besoins (critères FITT de l'activité physique supervisée).

4.11.2 Appareillages et aides techniques

Il n'est pas question de détailler les divers appareillages qui vont de la simple orthèse plantaire aux installations complexes proposées aux patients les plus gravement handicapés. Il ne faut pas négliger l'aide que la médecine physique et les orthoprothésistes peuvent apporter pour améliorer la vie quotidienne de ces enfants et adolescents.

Soulignons cependant l'intérêt notamment des corsets siège de station assise pour les patients non marchants d'autant plus qu'ils ont une hypotonie axiale, des coques de verticalisation pour les non marchants à visée d'amélioration du transit et de prévention de l'ostéoporose.

4.11.3 Les complications de la chirurgie

Certes, il existe, pour ces patients fragiles et souvent assez sévèrement handicapés des complications post-opératoires, en particulier des problèmes de cicatrisation, un risque infectieux accru, des difficultés de consolidation osseuse, des résorptions des greffes osseuses, des récives après le traitement. Mais ces complications potentielles sont connues et peuvent être prévenues ou, en tout cas, leur incidence réduite. De même, la connaissance de ces pathologies et une prise en charge pluridisciplinaire doivent permettre de prévenir d'autres complications liées à une pathologie non orthopédique associée. Enfin, un peu d'écoute de la famille et d'attention aux patients permet d'éviter bon nombre de difficultés.

4.11.4 Particularités anesthésiques

Peu de données spécifiques existent dans la littérature, avec un cas isolé rapporté de bradyarythmie possiblement en lien avec une hypertonie vagale chez un patient de 12 ans au cours d'une anesthésie sous sévoflurane et oxyde nitrique après induction par fentanyl, atropine, thiopental et atracurium pour des soins dentaires (Bujok & Knapik, 2004). Egalement un cas de bronchospasme, une

sensibilité accrue aux benzodiazépines et des difficultés d'extubation ont été décrites chez 3 autres patients. Un lien entre une sensibilité particulière aux halogénés et aux benzodiazépines et des modulations des récepteurs GABA chez certains patients avec SA, dont la délétion implique ces récepteurs est suggéré par les auteurs de ces articles.

4.12 Prise en charge gynécologique et endocrinologique

4.12.1 Puberté et cycle menstruel

Il n'y a pas de notion de retard pubertaire parmi les patientes SA, les ménarches arrivent en moyenne à l'âge de 12,4 ans et dans la majorité des cas, les cycles sont réguliers de durée et d'abondance normales. Les femmes atteintes du SA peuvent présenter des symptômes prémenstruels (irritabilité, agressivité, pleurs, anxiété) et menstruels (dysménorrhée, céphalées, diarrhées). Les principaux traitements utilisés pour soulager ces symptômes sont les AINS dans 60% des cas, et la contraception hormonale dans 31% des cas. La gestion des règles ne nécessite pas d'intervention médicale dans plus de la moitié des cas. Pour les autres, l'objectif du traitement hormonal est d'obtenir l'aménorrhée ou de diminuer le flux menstruel afin d'améliorer les conditions d'hygiène et le confort de vie des patientes non ou peu autonomes et de leur entourage.

4.12.2 Suivi gynécologique

Il est souhaitable de proposer une consultation gynécologique systématique aux jeunes femmes présentant un SA. Elle permet d'apprécier les besoins des patientes et de leur famille, tant au sujet de la gestion des règles que de la prise en charge d'une épilepsie cataméniale, et d'y répondre par l'initiation d'un traitement antalgique adapté ou d'un traitement hormonal. S'il n'y a pas de demande spécifique, il n'est pas nécessaire d'instaurer. Dans le cas contraire, le suivi, dont les modalités d'un suivi gynécologique régulier sont à définir par le gynécologue et la famille afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance des thérapeutiques proposées le cas échéant, et d'assurer les dépistages. En l'absence de vie sexuelle, il n'est pas recommandé de réaliser un examen gynécologique, ni de débiter un dépistage par frottis cervico-utérin. Le dépistage mammaire est le même que pour la population générale en l'absence d'antécédents personnels ou familiaux notables.

4.13 Éducation thérapeutique du patient et amélioration de la qualité de vie

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soin. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient atteint de SA et de ses proches. L'éducation thérapeutique est un processus continu qui comprend la sensibilisation, l'information, l'apprentissage, le support psychologique, tous liés à la maladie et au traitement. La formation doit aussi permettre au patient et à sa famille de mieux collaborer avec les soignants (Reach, 2010).

L'éducation thérapeutique porte en particulier sur les points suivants :

- Pratique d'une activité physique adaptée
- Education aux soins corporels habituels et à l'hygiène bucco-dentaire.

- En cas d'épilepsie : éducation à la mise en sécurité du patient et à l'administration de traitement d'urgence en cas de crise prolongée ou répétée, connaître les gestes à éviter.
- En cas de nutrition entérale par sonde nasogastrique à domicile ou de gastrostomie (peu fréquent) : éducation à la mise en place de la sonde, à la manipulation des appareils de perfusion, aux précautions contre les risques infectieux et aux gestes en cas d'arrachement du bouton de gastrostomie.

4.14 Recours aux associations de patients

Les associations des personnes porteuses du SA et de leurs proches sont des partenaires incontournables des soignants. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent. Elles sont une source d'informations non négligeable et permettent aux patients et à leur entourage de se sentir moins seuls face à la complexité du quotidien, en leur offrant la possibilité d'échanger avec d'autres familles se trouvant dans la même situation, de donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne, de former les proches aidants aux prises en charge adaptées.

4.15 Parcours de vie des personnes

Ce qui caractérise la personne SA, c'est avant tout sa personnalité et ses traits de caractère, mais aussi les spécificités liées au syndrome, dont découle le « handicap » tel que l'entend le législateur : [Loi n°2005-102 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées](#). Il n'est pas inutile de rappeler l'esprit de cette loi : "La personne handicapée a droit à compensation des conséquences de son handicap quels que soient l'origine et la nature de sa déficience, son âge ou son mode de vie", car les personnes atteintes du SA ne bénéficient pas toujours au cours de leur parcours de vie des prises en charge et des accompagnements auxquels elles pourraient prétendre, faute de places dans les établissements, de connaissance des spécificités de la maladie par les professionnels qui les accompagnent, ou par manque de dispositifs adaptés au sein de l'éducation nationale, par exemple.

En complément de l'éducation et du soutien de la famille, une prise en charge pluridisciplinaire de l'enfant puis de l'adulte est en effet indispensable à tous les niveaux. Son organisation, l'intervention de professionnels travaillant en libéral et/ ou dans un cadre institutionnel, peuvent varier en fonction des possibilités locales et du choix des familles.

4.15.1 De 0 à 6 ans

L'annonce du diagnostic du SA est une déflagration pour les parents, mais il leur permet aussi de réagir rapidement pour mettre en place des prises en charge précoces déterminantes dans l'acquisition d'une plus grande autonomie. Les associations de parents, les échanges entre parents sur les réseaux sociaux autour du quotidien de leur enfant ou des difficultés rencontrées sur le plan médical, paramédical ou sur le plan de la scolarisation ou de l'inclusion sociale, peuvent leur être d'un précieux

soutien tout au long du parcours de vie de leur enfant, et en particulier au moment crucial de l'annonce du diagnostic.

La toute petite enfance est souvent caractérisée par de très nombreux rendez-vous médicaux pour essayer de stabiliser les crises d'épilepsie, les troubles du sommeil, le reflux gastro-œsophagien, les difficultés d'alimentation, et paramédicaux : orthophonie pour le bavage et l'absence de langage oral (mise en place de méthodes de Communication Alternative et Augmentée (CAA)), kinésithérapie et psychomotricité pour l'acquisition de la marche et le développement sensori-moteur, ergothérapie pour l'adaptation de l'environnement (fauteuil-coque, couverts adaptés).

Jusqu'à l'âge de 6 ans l'enfant atteint du SA peut être suivi dans un CAMSP, structure de prévention, diagnostic, et soins ambulatoires, ce qui peut faciliter la vie des parents en concentrant au même endroit les prises en charge. Il y bénéficie d'un projet personnalisé élaboré en partenariat avec la famille et mis en œuvre par une équipe pluridisciplinaire associant pédiatre, pédo-psychiatre, médecin de rééducation fonctionnelle, psychologue, kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute, psychomotricien et éducateur spécialisé ou éducateur de jeunes enfants. Certaines rééducations peuvent être assurées, si besoin, en libéral et sont coordonnées par le médecin référent du CAMSP. L'assistante sociale peut aider les parents dans leurs démarches.

Le CAMSP peut également apporter un soutien psychologique aux familles grâce à des rencontres avec d'autres parents, animées par des psychologues ou des groupes d'expression pour les frères et sœurs.

Le SESSAD, service intervenant à domicile ou sur le lieu de vie de l'enfant (maison, crèche, école) peut aussi être sollicité, sur notification de la MDPH, et proposer pour l'enfant un projet personnalisé coordonné par un médecin référent.

L'accueil en crèche ou chez une assistante maternelle est fréquent

La scolarisation est le plus souvent possible à l'école maternelle, avec la présence d'une aide humaine (AESH) ; elle permet une socialisation de qualité, et la constitution d'un Projet Personnalisé de Scolarisation doit permettre d'offrir une pédagogie adaptée aux compétences de l'enfant en tenant compte de ses particularités de développement ; il s'agit en général d'une scolarisation à temps partiel, à articuler avec les soins indispensables

4.15.2 De 6 ans à l'adolescence

Lorsque l'enfant grandit, il est le plus souvent accueilli dans des structures spécialisées, jardin d'enfants spécialisé, Institut Médico Educatif (IME), Institut d'Éducation Motrice (IEM), Etablissement pour Enfants et Adolescents Polyhandicapés (EEAP). Si les EEAP possèdent une grande technicité au niveau du suivi médical, des soins et de la rééducation, ils n'offrent pas forcément un environnement global adapté à un enfant avec SA capable de se déplacer en autonomie.

L'IME qui a pour mission d'accueillir les enfants et adolescents atteints de déficience intellectuelle, à la journée ou en internat, en leur offrant un accompagnement éducatif individuel ou en petit groupe ainsi que des séances de rééducation est davantage adapté aux besoins de l'enfant avec SA. Cependant il reste des marges de progrès dans le fonctionnement de ces institutions pour faire accéder l'enfant SA à des outils de CAA pour pallier l'absence de langage oral pour mettre en place des programmes d'apprentissage spécifiques.

Les enfants avec SA sont encore très rarement accueillis à l'école primaire, même lorsque des sections d'enseignement spécialisé existent au sein même de l'établissement. Bien que des ressources existent

(cf. guide de scolarisation édité par l'AFSA) elles sont peu connues et utilisées par les enseignants, ce qui ne facilite pas les accompagnements éducatifs pourtant nécessaires. L'accueil dans des collectivités d'enfants (centres de loisirs, activités sportives...) est souhaitable avec, si besoin, une aide individuelle ou un accompagnement adapté.

4.15.3 La transition vers l'âge adulte

La transition est souvent mal accompagnée : les jeunes sont maintenus en IME au-delà de l'âge de 20 ans grâce au dispositif « Creton », mais ils n'y ont plus vraiment leur place, et les parents cherchent souvent activement une place pour leur jeune adulte au sein de structures de type FAM ou MAS avec la crainte de ne pas faire le bon choix. La transition prend très souvent l'allure d'une rupture dans les soins paramédicaux et l'accompagnement éducatif : les objectifs ne sont plus les mêmes, et bien souvent les accompagnants renoncent à mettre en place des apprentissages qui ont pourtant tout leur sens quand on sait que la personne SA peut progresser toute sa vie, y compris sur le plan de la communication.

La réactualisation des bilans médicaux, et la préparation du dossier médical regroupant l'ensemble des informations actualisées indispensables à la prise en charge médicale dans le nouvel établissement doivent être prévues longtemps à l'avance pour garantir à la personne avec SA adulte des soins spécifiques adaptés.

4.15.4 L'âge adulte

Les adultes sont accueillis en très grande majorité dans des établissements de type FAM (Foyer d'Accueil Médicalisé) ou MAS (Maison d'Accueil Spécialisée). Un Projet Personnalisé d'Accompagnement est établi par l'établissement, en accord avec l'équipe pluridisciplinaire et la famille. Le PPA ne fait malheureusement que rarement l'objet d'évaluations fonctionnelles préalables pourtant indispensables pour connaître le niveau de compétences de la personne en particulier sur le plan communicationnel, ce qui ne facilite pas l'autodétermination de la personne adulte et la prive d'occasions de s'affirmer et d'exprimer ses désirs. Il est nécessaire de prendre en compte la singularité de la personne et ses particularités de fonctionnement pour élaborer des objectifs d'accompagnement spécifiques (RBPP polyhandicap de la HAS).

De plus en plus de jeunes adultes restent au domicile parental, faute d'accueil en établissement médico-social (EMS), avec des intervenants à domicile financés par la PCH (Prestation de Compensation du Handicap attribuée par les MDPH) et un suivi par un PCPE (Pôle de compétences et de Prestations Externalisées). Si cette situation peut présenter quelques avantages (la personne SA ne vit pas en internat avec toutes les contraintes imposées par la vie de groupe qui lui sont parfois difficiles à supporter) elle entraîne très souvent pour la personne et sa famille un repli social et des tensions familiales difficiles à gérer sur le long terme.

Le stress parental lié aux troubles du sommeil, aux particularités sensorielles et aux troubles du comportement est associé à un vécu d'isolement et un défaut d'auto-perception des compétences parentales, mettant en lumière d'une part la nécessité de répit pour les proches aidants et d'autre part le besoin d'un accompagnement comportemental adapté aux besoins sensoriels et relationnels des enfants et adultes atteints de SA.

Dans le but de favoriser l'inclusion des personnes atteintes de SA, la formation parentale et la formation de professionnels éducatifs et rééducatifs à la gestion adaptée des troubles du

comportement et des particularités sensorielles est indispensable. Compte-tenu du déficit sévère de comportements adaptatifs et de comportements d'anxiété en rapport avec la séparation d'avec les proches aidants, un soin particulier doit être porté pour l'accueil d'enfants ou d'adultes atteints de SA à la structuration des conditions d'accueil (routines prévisibles pour les personnes accueillies) d'une part et d'autre part, l'identification d'une personne référente pour l'accompagnement de l'enfant ou de l'adulte.

5 Suivi du patient

5.1 Objectifs principaux

Le suivi a pour objectif de :

- Surveiller l'état nutritionnel et les courbes de croissance
- Dépister les complications neurologiques, sensorielles, bucco-dentaires et orthopédiques
- Mettre en place et adapter la prise en charge médicale en fonction des besoins du patient
- Aider à la prise en charge éducative et rééducative
- Accompagner la transition vers l'âge adulte
- Mise en place de rééducations précoces

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi est le plus souvent coordonné par le neuro-pédiatre, neurologue ou généticien (médecin référent) d'un centre de référence ou de compétence prenant en charge les patients SA. Le suivi est mis en place en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant et les médecins spécialistes en fonction des atteintes et comorbidités présentes.

Le suivi implique aussi des liens étroits avec tous les professionnels assurant la prise en charge paramédicale, psychologique, sociale et éducative et fait intervenir :

- Des médecins de plusieurs disciplines : pédiatre ou médecin généraliste, pédopsychiatre ou psychiatre, généticien, gastro-entérologue, pneumologue, endocrinologue, chirurgien orthopédiste, réanimateur, spécialiste du sommeil, médecin de médecine physique et réadaptation, ophtalmologiste... (liste non exhaustive)
- D'autres professionnels et paramédicaux : infirmier, kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, diététicien, éducateur, orthodontiste, orthoptiste, assistant social, éducateur, AMP..... (liste non exhaustive)
- Des professionnels non médicaux.

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital. Ces professionnels sont médicaux, paramédicaux et psychologues. Tous les professionnels travaillent conjointement avec le médecin référent. Sont aussi impliqués les CAMSP, SESSAD, IMP, IME, MAS, FAM et toute structure intervenant auprès de l'enfant ou de l'adulte. Un accompagnement psychologique peut être proposé à la famille si elle en ressent le besoin.

Les associations de patients ont toute leur place pour aider à l'accompagnement des familles et les soutenir. Elles sont également des ressources pour les professionnels du médical et du médicosocial, et participent aux collectes de fonds et de financements des projets de recherche

5.3 Rythme et contenu des consultations

	Jusqu'à 4 ans	De 4 à 16 ans	A l'âge adulte	
Génétique	Ponctuel pour conseil génétique A préciser localement pour suivi	A préciser localement pour suivi	A préciser localement pour suivi	Identification d Conseil génétic Organisation du Coordination e situations
Neuropédiat e	1/6 mois	1/an		Suivi du dévelo d'une épilepsie en charge adap
Neurologie adultes			1/ an	Suivi du dév dépistage/surve
Suivi de la croissance	1/6 mois	1 /an	1 / 2 ans	
MPR (médecine physique et réadaptation)	1/ an ou plus si besoin	1/ an ou plus si besoin	1/an	Prévention / orthopédiques p asymétrie du ba Radiographies des signes clin
Orthopédie	A adapter aux besoins	A adapter aux besoins	A adapter aux besoins	En cas de défec appareillages a
ORL	1 consultation précoce, puis suivi selon besoins	Selon besoins	Selon besoins	Dépistage des t
Ophthalmologi e	1 consultation précoce, puis suivi selon besoins	1 / an	1 / 2 ans	Dépistage des t
Odontologie		1 / an	1 / an	Conseils d'hyg Dépister les car Détartrage
Pneumologie	A adapter aux besoins	Pas systématique Suivi à adapter si besoin	A adapter aux besoins	En cas pneu encombrement par IPP.
Gynécologie		A la puberté	2/ans	Gestion des règ Prise en char Discussion d'u Dépistage des c

Endocrinologie		Systématique 1 /an ou 1 / 2 ans	A adapter aux besoins	Évaluation diététique en calcium, bilan ostéodensitométrie
Gastroentérologie	A adapter aux besoins	Systématique	A adapter aux besoins	Stagnation pondérale Reflux gastro-œsophagien Constipation réfractaire
Consultation sommeil	A adapter aux besoins	A adapter au besoin	A adapter aux besoins	En cas de troubles réfractaires à la thérapie d'IPP accompagnés de troubles ventilatoires
Dépistages systématiques (cancer sphère gynéco, cancer colorectal)			oui	
Vaccinations	Selon calendrier sauf si contre-indication	Selon calendrier sauf si contre-indication	Selon calendrier sauf si contre-indication	
Transition enfant- adulte		A partir de 14 ans	Dossier MDPH pour l'orientation, reconnaissance d'AH, prestations, mesure de protection juridique	Evaluation globale des besoins et relais pour l'âge adulte
Assistant de service social	A la demande	A la demande	A la demande	Suivi du parcours éducatif, professionnel, institutionnel, MDPH, évaluation des besoins, place d'aides humaines, orientation à la structure adaptée, mesure de protection juridique

Tableau 3 : Rythme et contenu des consultations

6 Recherche et perspectives thérapeutiques

La recherche et les essais thérapeutiques dans le SA reposaient jusqu'à ces dernières années sur différentes hypothèses physiopathologiques de l'affection. La recherche est actuellement dominée par l'avènement de la thérapie génique avec plusieurs essais internationaux en cours.

6.1 Essais médicamenteux

1-Gaboxadol

Des essais avec le **Gaboxadol** ou **OV101**, un agoniste sélectif des récepteurs GABAA, ont été menés aux USA et en Israël avec un essai de phase 2 « The STARS Phase 2 Study: A Randomized Controlled Trial of Gaboxadol in Angelman Syndrome » réalisé sur 87 patients âgés de 13 à 45 ans randomisés en 3 groupes (Gaboxadol dose 1 ou 2 et placebo) traités pendant 12 semaines. Le traitement a été bien toléré sans effets secondaires graves et avec une efficacité sur le critère d'évaluation principal (CGI-I) ($p = 0.0006$).

Compte tenu de ces résultats encourageants, un essai de phase 3 a été mené « Phase 3 NEPTUNE Clinical Trial of **OV101** for the Treatment of Angelman Syndrome », réalisé sur 97 patients âgés de 4 à 12 ans randomisés contre placebo pendant 12 semaines. Les résultats (*Bird et al, 2021*) n'ont montré aucune différence significative sur le critère d'évaluation principal (CGI-SA) ni sur les critères secondaires.

2- Minocycline

Un essai thérapeutique avec la **minocycline**, antibiotique de type tétracycline, a été effectué chez 32 patients âgés de 6 à 30 ans présentant un SA sur l'hypothèse des propriétés antioxydante, neuroprotectrice et anti-apoptotique de cette molécule. Il s'agissait d'un essai randomisé, en double aveugle contre placebo de type cross-over (A-MANECE study) de durée 16 semaines (8 semaines de traitement et 8 semaines de placebo). Les résultats ont été publiés (*Ruiz-Antoran et al, 2018*): le traitement a été bien toléré (sans effet secondaire), mais sans efficacité sur tous les critères d'évaluation utilisés.

3- Lévodopa

Deux essais thérapeutiques dont l'objectif était d'étudier l'efficacité de la **lévodopa** ont été réalisés aux USA sur les propriétés de réduction de la phosphorylation de certaines protéines par cette molécule et la constatation d'une phosphorylation excessive qui serait une des hypothèses physiopathologiques de l'affection avec une efficacité démontrée sur un modèle animal du SA. Un premier essai dit de sécurité, de phase 1-2 en ouvert réalisé sur 6 enfants porteurs d'un SA âgés de 4 à 12 ans, a permis de déterminer la dose maximale tolérée dans cette population. Un deuxième essai de phase 2-3 a été réalisé sur 67 enfants âgés de 4 à 12 ans: il s'agissait d'un essai randomisé en double aveugle contre placebo ayant duré un an. Le traitement a été bien toléré sans effets secondaires mais sans efficacité statistiquement significative sur tous les critères d'évaluation utilisés (*Tan et al, 2018*).

4- Compléments alimentaires pro-méthylation

Un essai en ouvert consistant en une supplémentation en **bétaïne**, **métafoline**, **créatine**, et **vitamine B12** a été mené, selon l'hypothèse que l'hyperméthylation pourrait réduire la transcription de l'ARN antisens responsable de l'absence d'expression du gène UBE3A de l'allèle paternel. Le traitement

conduit pendant un an n'a pas entraîné d'effets secondaires mais aucune efficacité n'a été constatée sur l'ensemble des critères d'évaluation utilisés (*Bird et al, 2011*).

5- Essais médicamenteux en cours publiés sur le site ClinicalTrials.gov :

Essai dit de sécurité réalisé en ouvert en Australie sur 20 patients âgés de 3 à 17 ans avec un neuroprotecteur, le NNZ-2591 (Cyclo-L-Glycyl-L-2-Allylproline) par voie orale pendant 13 semaines.

6.2 Essais de thérapie génique

Le rationnel de la thérapie génique dans le SA repose sur l'existence d'une copie du gène UBE3A sur l'allèle paternel, copie silencieuse puisque dans l'espèce humaine le gène UBE3A étant soumis à l'empreinte paternelle, seul l'allèle d'origine maternelle est actif. L'objectif de la thérapie génique est de lever l'inhibition de l'expression de l'allèle paternel du gène UBE3A, c'est-à-dire de réactiver son expression en inhibant l'ARN antisens (qui empêche son expression) par l'utilisation d'oligonucléotides antisens. Une des principales difficultés de cette approche est que pour atteindre la cible, en particulier le cerveau, le traitement doit être administré par voie intrathécale (*Milazzo et al, 2021*).

1- Un premier essai clinique international (USA, Canada, Grande Bretagne) de phase 1-2 en ouvert, avec le **GTX-102** (ASO) sur 20 patients âgés de 4 à 17 ans et dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité de la molécule, a été interrompu après l'inclusion des 5 premiers patients en raison de l'apparition d'effets indésirables significatifs : à la dose maximale testée (36 mg pour 4 patients, 20 mg pour 1 patient), les 5 patients ont en effet présenté un déficit moteur des membres inférieurs lié à une inflammation. Les symptômes ont complètement régressé chez tous les patients en quelques semaines après traitement par corticoïdes et immunoglobulines.

Dans un communiqué en date du 19 mai 2021, les laboratoires annoncent la reprise du recrutement pour l'étude au Canada et aux États-Unis, avec des modifications du protocole approuvées par la FDA (Food and Drug Administration). La molécule est inchangée, elle sera administrée par voie intrathécale, 12 nouveaux patients vont être recrutés, une augmentation progressive de la dose est prévue sur 3-4 injections espacées d'un mois, selon un protocole individualisé d'augmentation; puis interviendra une phase d'entretien avec une injection tous les 3 mois. Durant cette phase, chaque participant recevra jusqu'à 14 mg de GTX-102 (dose inférieure à celles auxquelles les effets indésirables graves mais réversibles avaient été observés). La fin de l'étude serait prévue pour début 2022.

2- Un autre essai international (USA, Italie, Espagne, Pays Bas) de phase 1, en ouvert avec le **RO7248824** (ASO, administré par voie intratérale), il s'agit d'un essai non-randomisé de sécurité et d'adaptation de dose sur 12 mois, sur une cohorte de 66 patients âgés de 1 à 12 ans est actuellement en cours.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Docteur Delphine HERON, Centre de Référence de Déficiences intellectuelles de causes rares - AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière et Hôpital Trousseau, soutenu par Mme Anne Hugon Chargée de Projets PNDS pour la filière DéfiScience.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr Delphine Héron, Pédiatre Généticienne, AP-HP, Sorbonne Université, GH Pitié-Salpêtrière et Hôpital Trousseau – Paris

Dr Ponha Heng, pédiatre

Pr Anne Moncla (+), Généticienne - AP-HM Hôpital de la Timone – Marseille

Pr Christine Poitou-Bernet, Endocrinologue, AP-HP Sorbonne-Université, GH Pitié-Salpêtrière Paris

Dr Marie Hully, Neuropédiatre, AP-HP, Necker Enfants Malades-Paris

Dr Pierre Mary, orthopédiste, AP-HP, Sorbonne-Université, Hôpital Trousseau-Paris

Dr Perrine Charles, Neurologue - AP-HP, Sorbonne-Université GH Pitié Salpêtrière - Paris

Dr Dorothee Ville, Neuropédiatre - CHU de Lyon HCL - GH Est –Bron

Dr Zeina Chakhtoura, gynécologue, AP-HP, Sorbonne-Université, GH Pitié-Salpêtrière– Paris

Dr Julia Bosco, Chirurgien- dentiste, AP-HP, Sorbonne-Université, GH Pitié-Salpêtrière– Paris

Dr Lisa Friedlander, Chirurgien-dentiste, AP-HP, Sorbonne-Université, GH Pitié-Salpêtrière– Paris

Dr Isabelle An, Neurologue, épiléptologue AP-HP Sorbonne-Université, GH Pitié Salpêtrière- Paris

Association Française du Syndrome d'Angelman – AFSA :

- Mme Lara Hermann, Présidente de l'AFSA
- Mme Denise Laporte, Vice-présidente de l'AFSA
- Dr Sophie-Dorothee Montagutelli, pédiatre, Vice-présidente de l'AFSA
- Mr Gérard Viens, Administrateur de l'AFSA
- Mme Pascale Gracia, Formatrice, membre du Conseil Paramédical et Educatif (CPME) de l'AFSA
- Mme Amélie Rochet-Capellan, Chargée de recherche, CNRS, GIPSA Lab, Université Grenoble-Alpes

Autres contributeurs (proposés par l'AFSA) :

- Mme Magali Belarbi, psychologue, membre du CPME de l'AFSA
- Dr Delphine Gaudin, pédiatre, CHU de Brest
- Mme Catherine Langlois, psychomotricienne, présidente du CPME de l'AFSA
- Mme Murielle Maire, ergothérapeute, membre du CPME de l'AFSA
- Mme Salomé Saling, docteur en Sciences Sociales et du Sport, spécialisée en activité physique adaptée

Groupe de relecture

Dr Anne de Saint Martin, Neuropédiatre - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Pr Isabelle Arnulf, Pneumologue, AP-HP-SU, Hôpital Pitié Salpêtrière – Paris

Pr Carmen Schroder, Pédopsychiatre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Pr Angèle Consoli, Pédopsychiatre - AP-HP-SU, GH Pitié Salpêtrière – Paris

Pr Annick Toutain, Généticienne - CHRU Tours
Pr Irene Netchine, Endocrinopédiatre -- AP-HP-SU, Hôpital Trousseau – Paris
Pr Béatrice Dubern, gastro entérologue pédiatre, AP-HP-SU, Hôpital Trousseau-Paris
Dr Laurence Cuisset, généticienne, AP-HP-UP, Hôpital Cochin, Paris
Dr Sylviane Peudenier, Neuropédiatre - CHRU de Brest - Hôpital Morvan
Dr Marie-Odile Livet, neuropédiatre
Dr Armand Bottani, généticien, Genève
Pr Louis Vallée, neuropédiatre, Lille
Mr Jean-Marie Lacau, directeur du Réseau Lucioles
Mme Anne Chateau, Association Syndrome Angelman-France

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares, coordonnateur ;
Dr Delphine Héron, Génétique Clinique - Médecin coordonnateur du Centre de Référence
« Déficiences intellectuelles de causes rares »
Adresse : AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, Département de génétique
47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13
Contact : Anne Faudet - anne.faudet@psl.aphp.fr – Tel : 01.42.16.13.87

Coordonnées des centres de référence constitutifs des Déficiences Intellectuelles de causes rares

CR constitutif Hospices Civils de Lyon	Pr Vincent des Portes
CR constitutif APHM de Marseille	Pr Mathieu Milh
CR constitutif APHP Trousseau, Paris	Dr Stéphanie Valence
CR constitutif APHP Necker, Paris	Pr Nadia Bahi Buisson
CR constitutif CHU de Dijon	Pr Christel Thauvin-Robinet
CR constitutif APHP Necker, Paris	Dr Marlène Rio
CR constitutif APHP Robert Debré, Paris	Dr David Germanaud
CR constitutif CHRU de Brest	Dr Sylviane Peudenier
CR constitutif CHU de Rennes	Dr Laurent Pasquier
CR constitutif CHU de Strasbourg	Dr Salima El Chehadeh

Centres de compétence des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Centre Compétence CHU Tours	Pr Annick Toutain
Centre Compétence APHP Kremlin Bicêtre, Paris	Dr Anya Rothenbuhler Pen
Centre Compétence CHU Lille	Dr Audrey Riquet
Centre Compétence CHU Amiens	Pr Patrick Berquin
Centre Compétence CHU de Besancon	Dr Elise Brischoux-Boucher
Centre Compétence CHU Nancy	Dr Laetitia Lambert
Centre Compétence CHU Nantes	Dr Bertrand Isidor
Centre Compétence CHU Nice	Dr Fabienne Giuliano
Centre Compétence CHU Pointe à Pitre	Dr Marilyn Lackmy Port Lis
Centre Compétence CHU Reims	Pr Nathalie Bednarek
Centre Compétence CHU Toulouse	Dr Caroline Karsenty
Centre Compétence CHU de Bordeaux	Pr Cyril Goizet
Centre Compétence CHU Montpellier	Dr Philippe Meyer

DéfiScience - Filière de santé maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle -
<http://www.defiscience.fr>

Associations de patients

AFSA - Association Française du Syndrome d'Angelman
contact@angelman-afsa.org

Tel 01 77 62 33 39 - www.angelman-afsa.org

Syndrome Angelman-France

0615322020

www.syndromeangelman-france.org

contact@syndromeangelman6france.org

Informations complémentaires

ORPHANET - Source Internet : - <http://www.orpha.net>

Article tout public

Conduite à tenir en urgence

Critères diagnostiques

Focus Handicap

Revue de génétique clinique

Alliance maladies rares - Fédération d'associations de maladies rares

Source Internet : <http://www.alliance-maladies-rares.org>

Maladies Rares Info service – Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares

Source Internet : <http://www.maladiesraresinfo.org/>

Téléphone : [01 56 53 81 36](tel:0156538136)

Annexe : Carte d'urgence Syndrome d'Angelman

<p>Personnes à prévenir en priorité</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Médecin traitant : Tél. :</p> <p>Spécialiste traitant : Tél. :</p> <p>Centre de Référence : Ville : Tél. :</p> <p>Association de patients :</p> <p> DéfiScience Maladies Rares du Neurodéveloppement FILIERE NATIONALE DE SANTE</p>	<p> maladies rares CARTE D'URGENCE EMERGENCY CARD</p> <p>Syndrome d'Angelman Maladie rare du neurodéveloppement</p> <p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Date de naissance : / /</p> <p>Mise à jour :</p> <p> ORPHA : 72</p>												
<p>LE SYNDROME D'ANGELMAN SE CARACTÉRISE PAR UNE DÉFICIENCE INTELLECTUELLE, DES TROUBLES MOTEURS ET UNE ABSENCE DE LANGAGE ORAL.</p> <p>Troubles sensoriels importants : tactile, olfactif, visuel, auditif Troubles du comportement, agitation motrice, hyperactivité</p> <p>Troubles associés :</p> <table border="0"><tr><td><input type="checkbox"/> Épilepsie</td><td><input type="checkbox"/> Trouble de l'équilibre</td><td><input type="checkbox"/> Trouble de la marche</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Troubles sommeil</td><td><input type="checkbox"/> Trouble de la vision</td><td><input type="checkbox"/> Appareillé (lunette)</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Trouble de l'audition</td><td><input type="checkbox"/> Oïles répétées</td><td><input type="checkbox"/> Reflux Gastro-Desophagien</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Constipation opiniâtre</td><td><input type="checkbox"/> Fausse route</td><td><input type="checkbox"/> Ingestion de petits éléments</td></tr></table> <p>Traitement en cours (posologie) et autres informations médicales utiles :</p> <p> ATTENTION : Difficultés à exprimer et à décrire la douleur</p>	<input type="checkbox"/> Épilepsie	<input type="checkbox"/> Trouble de l'équilibre	<input type="checkbox"/> Trouble de la marche	<input type="checkbox"/> Troubles sommeil	<input type="checkbox"/> Trouble de la vision	<input type="checkbox"/> Appareillé (lunette)	<input type="checkbox"/> Trouble de l'audition	<input type="checkbox"/> Oïles répétées	<input type="checkbox"/> Reflux Gastro-Desophagien	<input type="checkbox"/> Constipation opiniâtre	<input type="checkbox"/> Fausse route	<input type="checkbox"/> Ingestion de petits éléments	<p>JE COMMUNIQUE, J'INTERAGIS</p> <p>Je peux avoir une jovialité, des accès de rire et des réactions surprenantes si je ne comprends pas ce qui se passe.</p> <p>Je m'exprime oralement : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Difficilement <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Je comprends des consignes simples : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Difficilement <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Je lis : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Difficilement <input type="checkbox"/> Non</p> <p>J'écris : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Difficilement <input type="checkbox"/> Non</p> <p>J'utilise des outils de communication : <input type="checkbox"/> Pictos/Photos <input type="checkbox"/> Français signé <input type="checkbox"/> Pointage</p> <p>Merci de donner des explications avec des phrases courtes et des mots simples. Merci d'écouter la personne qui me connaît bien. Ce qui m'angoisse/ce qui me rassure :</p>
<input type="checkbox"/> Épilepsie	<input type="checkbox"/> Trouble de l'équilibre	<input type="checkbox"/> Trouble de la marche											
<input type="checkbox"/> Troubles sommeil	<input type="checkbox"/> Trouble de la vision	<input type="checkbox"/> Appareillé (lunette)											
<input type="checkbox"/> Trouble de l'audition	<input type="checkbox"/> Oïles répétées	<input type="checkbox"/> Reflux Gastro-Desophagien											
<input type="checkbox"/> Constipation opiniâtre	<input type="checkbox"/> Fausse route	<input type="checkbox"/> Ingestion de petits éléments											

Références bibliographiques

- Adams, D., Horsler, K., Mount, R., & Oliver, C. (2015). Brief Report: A Longitudinal Study of Excessive Smiling and Laughing in Children with Angelman Syndrome. *J Autism Dev Disord*, 45(8), 2624-2627. doi:10.1007/s10803-015-2404-y
- Adams, D., Horsler, K., & Oliver, C. (2011). Age related change in social behavior in children with Angelman syndrome. *Am J Med Genet A*, 155a(6), 1290-1297. doi:10.1002/ajmg.a.33964
- Agar, G., Oliver, C., Trickett, J., Licence, L., & Richards, C. (2020). Sleep disorders in children with Angelman and Smith-Magenis syndromes: The assessment of potential causes of disrupted settling and night time waking. *Res Dev Disabil*, 97, 103555. doi:10.1016/j.ridd.2019.103555
- Albanese, A., & Hopper, N. W. (2007). Suppression of menstruation in adolescents with severe learning disabilities. *Archives of disease in childhood*, 92(7), 629-632.
- Allen, K. D., Kuhn, B. R., DeHaai, K. A., & Wallace, D. P. (2013). Evaluation of a behavioral treatment package to reduce sleep problems in children with Angelman Syndrome. *Res Dev Disabil*, 34(1), 676-686. doi:10.1016/j.ridd.2012.10.001
- Angelman, H. (1965). 'Puppet' Children A Report on Three Cases. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 7(6), 681-688. doi:10.1111/j.1469-8749.1965.tb07844.x
- Angriman, M., Caravale, B., Novelli, L., Ferri, R., & Bruni, O. (2015). Sleep in children with neurodevelopmental disabilities. *Neuropediatrics*, 46(3), 199-210. doi:10.1055/s-0035-1550151
- Arron, K., Oliver, C., Moss, J., Berg, K., & Burbidge, C. (2011). The prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behaviour in genetic syndromes. *J Intellect Disabil Res*, 55(2), 109-120. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01337.x
- Ashrafzadeh, F., Sadrnabavi, A., Akhondian, J., Beiraghi Toosi, M., Mohammadi, M., & Hassanpour, K. (2016). Angelman Syndrome: A Case Report. *Iranian journal of child neurology*, 10(2), 86-89. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247589>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4885160/>
- Bailus, B. J., & Segal, D. J. (2014). The prospect of molecular therapy for Angelman syndrome and other monogenic neurologic disorders. *BMC Neurosci*, 15, 76. doi:10.1186/1471-2202-15-76
- Bakke, K. A., Howlin, P., Retterstøl, L., Kanavin Ø, J., Heiberg, A., & Nærland, T. (2018). Effect of epilepsy on autism symptoms in Angelman syndrome. *Mol Autism*, 9, 2. doi:10.1186/s13229-017-0185-1

- Balaj, K., Nowinski, L., Walsh, B., Mullett, J., Palumbo, M. L., Thibert, R. L. Keary, C. J. (2019). Buspirone for the treatment of anxiety-related symptoms in Angelman syndrome: a case series. *Psychiatr Genet*, 29(2), 51-56. doi:10.1097/ypg.0000000000000218
- Basel-Vanagaite, L., Dallapiccola, B., Ramirez-Solis, R., Segref, A., Thiele, H., Edwards, A., . . . Borck, G. (2012). Deficiency for the ubiquitin ligase UBE3B in a blepharophimosis-ptosis-intellectual-disability syndrome. *Am J Hum Genet*, 91(6), 998-1010. doi:10.1016/j.ajhg.2012.10.011
- Beaudet, A. L., & Meng, L. (2016). Gene-targeting pharmaceuticals for single-gene disorders. *Hum Mol Genet*, 25(R1), R18-26. doi:10.1093/hmg/ddv476
- Beukelman, D. R., & Light, J. C. (2020). *Augmentative & Alternative Communication: Supporting Children and Adults with Complex Communication Needs*: Brookes Publishing.
- Beukelman, D. R., & Mirenda, P. (2017). *Communication alternative et améliorée: Aider les enfants et les adultes avec des difficultés de communication*: De Boeck Supérieur.
- Bevinetto, C. M., & Kaye, A. D. (2014). Perioperative considerations in the patient with Angelman syndrome. *J Clin Anesth*, 26(1), 75-79. doi:10.1016/j.jclinane.2013.07.015
- Bi, X., Sun, J., Ji, A. X., & Baudry, M. (2016). Potential therapeutic approaches for Angelman syndrome. *Expert Opin Ther Targets*, 20(5), 601-613. doi:10.1517/14728222.2016.1115837
- Bird, L. M. (2014). Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *The application of clinical genetics*, 7, 93-104. doi:10.2147/TACG.S57386
- Bird, L. M., Tan, W. H., Bacino, C. A., Peters, S. U., Skinner, S. A., Anselm, I., . . . Beaudet, A. L. (2011). A therapeutic trial of pro-methylation dietary supplements in Angelman syndrome. *Am J Med Genet A*, 155a(12), 2956-2963. doi:10.1002/ajmg.a.34297
- Bird LM, Ochoa-Lubinoff C, Tan WH, Heimer G, Melmed RD, Rakhit A, Visootsak J, Durning MJ, Holcroft C, Burdine RD, Kolevzon A, Thibert RL. The STARS Phase 2 Study: A Randomized Controlled Trial of Gaboxadol in Angelman Syndrome. *Neurology*. 2021 Feb 16;96(7):e1024-e1035.
- Blackmer, A. B., & Feinstein, J. A. (2016). Management of Sleep Disorders in Children With Neurodevelopmental Disorders: A Review. *Pharmacotherapy*, 36(1), 84-98. doi:10.1002/phar.1686
- Bonello, D., Camilleri, F., & Calleja-Agius, J. (2017). Angelman Syndrome: Identification and Management. *Neonatal Netw*, 36(3), 142-151. doi:10.1891/0730-0832.36.3.142
- Born, H. A., Martinez, L. A., Levine, A. T., Harris, S. E., Mehra, S., Lee, W. L., . . . Anderson, A. E. (2021). Early Developmental EEG and Seizure Phenotypes in a Full Gene Deletion of Ubiquitin Protein Ligase E3A Rat Model of Angelman Syndrome. *eNeuro*, 8(2). doi:10.1523/eneuro.0345-20.2020
- Bower, B. D., & Jeavons, P. M. (1967). The "happy puppet" syndrome. *Archives of disease in childhood*, 42(223), 298-302. doi:10.1136/adc.42.223.298
- Boyd, S. G., Harden, A., & Patton, M. A. (1988). The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur*

- J Pediatr*, 147(5), 508-513. doi:10.1007/bf00441976
- Brady, M. C., Kelly, H., Godwin, J., Enderby, P., & Campbell, P. (2016). Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(6), Cd000425. doi:10.1002/14651858.CD000425.pub4
 - Bruni, O., Ferri, R., D'Agostino, G., Miano, S., Roccella, M., & Elia, M. (2004). Sleep disturbances in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Brain Dev*, 26(4), 233-240. doi:10.1016/s0387-7604(03)00160-8
 - Buckley, R. H., Dinno, N., & Weber, P. (1998). Angelman syndrome: are the estimates too low? *American journal of medical genetics*, 80(4), 385-390. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19981204)80:4<385::aid-ajmg15>3.0.co;2-9
 - Buiting, K., Williams, C., & Horsthemke, B. (2016). Angelman syndrome - insights into a rare neurogenetic disorder. *Nature reviews. Neurology*, 12(10), 584-593. doi:10.1038/nrneurol.2016.133
 - Bujok, G., & Knapik, P. (2004). Angelman syndrome as a rare anaesthetic problem. *Pediatric Anesthesia*, 14(3), 281-283. doi:https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2003.01188.x
 - Bullinger, A. (2004). *Le développement sensori-moteur de l'enfant et ses avatars: un parcours de recherche*: Erès.
 - Buntinx, I. M., Hennekam, R. C., Brouwer, O. F., Stroink, H., Beuten, J., Mangelschots, K., & Fryns, J. P. (1995). Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. *American journal of medical genetics*, 56(2), 176-183. doi:10.1002/ajmg.1320560213
 - Buonfiglio, D., Hummer, D. L., Armstrong, A., Christopher Ehlen, J., & DeBruyne, J. P. (2020). Angelman syndrome and melatonin: What can they teach us about sleep regulation. *J Pineal Res*, 69(4), e12697. doi:10.1111/jpi.12697
 - Buoni, S., Grosso, S., Pucci, L., & Fois, A. (1999). Diagnosis of Angelman syndrome: clinical and EEG criteria. *Brain Dev*, 21(5), 296-302. doi:10.1016/s0387-7604(99)00007-8
 - Butler, M. G. (2017). Clinical and genetic aspects of the 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion disorder. *J Intellect Disabil Res*, 61(6), 568-579. doi:10.1111/jir.12382
 - Buxbom, P., Sonne-Holm, S., Ellitsgaard, N., & Wong, C. (2017). Stability and migration across femoral varus derotation osteotomies in children with neuromuscular disorders. *Acta Orthop*, 88(2), 198-204. doi:10.1080/17453674.2016.1263110
 - Calculator, S. N. (2002). Use of enhanced natural gestures to foster interactions between children with Angelman syndrome and their parents.
 - Calculator, S. N. (2013). Parents' reports of patterns of use and exposure to practices associated with AAC acceptance by individuals with Angelman syndrome. *Augment Altern Commun*, 29(2), 146-158. doi:10.3109/07434618.2013.784804
 - Calculator, S. N. (2013). Use and acceptance of AAC systems by children with Angelman syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil*, 26(6), 557-567. doi:10.1111/jar.12048
 - Calculator, S. N. (2014). Parents' perceptions of communication patterns and effectiveness of use of augmentative

- and alternative communication systems by their children with Angelman syndrome. *Am J Speech Lang Pathol*, 23(4), 562-573. doi:10.1044/2014_ajslp-13-0140
- Calculator, S. N. (2016). Description and Evaluation of a Home-Based, Parent-Administered Program for Teaching Enhanced Natural Gestures to Individuals With Angelman Syndrome. *Am J Speech Lang Pathol*, 25(1), 1-13. doi:10.1044/2015_ajslp-15-0017
 - Čalić, A., & Peterlin, B. (2015). Epigenetics and Bruxism: Possible Role of Epigenetics in the Etiology of Bruxism. *Int J Prosthodont*, 28(6), 594-599. doi:10.11607/ijp.4126
 - Cataix-Negre, E., & Zucman, E. (2011). *Communiquer autrement: Accompagner les personnes avec des troubles de la parole ou du langage : les communications alternatives: De Boeck Supérieur.*
 - Chamberlain, S. J., & Lalande, M. (2010). Angelman syndrome, a genomic imprinting disorder of the brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(30), 9958-9963. doi:10.1523/JNEUROSCI.1728-10.2010
 - Christensen, J., Petrenaite, V., Atterman, J., Sidenius, P., Öhman, I., Tomson, T., & Sabers, A. (2007). Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 48(3), 484-489.
 - Clayton-Smith, J. (2001). Angelman syndrome: evolution of the phenotype in adolescents and adults. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43(7), 476-480.
 - Clayton-Smith, J., & Laan, L. (2003). Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *Journal of medical genetics*, 40(2), 87-95. doi:10.1136/jmg.40.2.87
 - Clayton-Smith, J., & Pembrey, M. E. (1992). Angelman syndrome. *Journal of medical genetics*, 29(6), 412-415. doi:10.1136/jmg.29.6.412
 - Cohen, D., Bonnot, O., Bodeau, N., Consoli, A., & Laurent, C. (2012). Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *Journal of clinical psychopharmacology*, 32(3), 309-316.
 - Cohen, D., Raffin, M., Canitano, R., Bodeau, N., Bonnot, O., Périsset, D., . . . Laurent, C. (2013). Risperidone or aripiprazole in children and adolescents with autism and/or intellectual disability: A Bayesian meta-analysis of efficacy and secondary effects. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(1), 167-175.
 - Colas, D., Wagstaff, J., Fort, P., Salvetti, D., & Sarda, N. (2005). Sleep disturbances in Ube3a maternal-deficient mice modeling Angelman syndrome. *Neurobiol Dis*, 20(2), 471-478. doi:10.1016/j.nbd.2005.04.003
 - Coppola, G., Verrotti, A., Mainolfi, C., Auricchio, G., Fortunato, D., Operto, F. F., & Pascotto, A. (2007). Bone mineral density in Angelman syndrome. *Pediatr Neurol*, 37(6), 411-416. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.07.004
 - Crawford, P. (2005). Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia*, 46, 117-124.
 - Crunelle, D. (2018). *Évaluer et faciliter la communication des personnes en situation de handicap complexe: Polyhandicap, syndrome d'Angelman, syndrome de Rett, autisme déficitaire,*

- AVC sévère, traumatisme crânien, démence: De Boeck supérieur.*
- Dagli, A. I., Mueller, J., & Williams, C. A. (1993). Angelman Syndrome. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
 - Dan, B. (2009). Angelman syndrome: current understanding and research prospects. *Epilepsia*, 50(11), 2331-2339. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02311.x
 - Dan, B., Pelc, K., & Chéron, G. (2012). [A new Topo to targeted management of Angelman syndrome?]. *Med Sci (Paris)*, 28(6-7), 572-574. doi:10.1051/medsci/2012286005
 - Dans, A. L., Dans, L. F., & Silvestre, M. A. A. (2016). *Painless evidence-based medicine: John Wiley & Sons.*
 - Darteyre, S., Mazzola, L., Convers, P., Lebrun, M., & Ville, D. (2011). Angelman syndrome and pseudo-hypsarrhythmia: a diagnostic pitfall. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 13(3), 331-335. doi:10.1684/epd.2011.0446
 - de Queiroz, A. M., de Siqueira Melara, T., Fernandes Ferreira, P. D., Lucisano, M. P., De Rossi, A., Nelson-Filho, P., & Bezerra Silva, R. A. (2013). Dental findings and special care in patients with Angelman syndrome: a report of three cases. *Spec Care Dentist*, 33(1), 40-45. doi:10.1111/j.1754-4505.2012.00292.x
 - Di Nuovo, S., & Buono, S. (2011). Behavioral phenotypes of genetic syndromes with intellectual disability: comparison of adaptive profiles. *Psychiatry Res*, 189(3), 440-445. doi:10.1016/j.psychres.2011.03.015
 - Didden, R., Korzilius, H., Smits, M. G., & Curfs, L. M. (2004). Sleep problems in individuals with Angelman syndrome. *Am J Ment Retard*, 109(4), 275-284. doi:10.1352/0895-8017(2004)109<275:Spiiws>2.0.Co;2
 - Domínguez-Berjón, M. F., Zoni, A. C., Esteban-Vasallo, M. D., Sendra-Gutiérrez, J. M., & Astray-Mochales, J. (2018). Main causes of hospitalization in people with Angelman syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil*, 31(3), 466-469. doi:10.1111/jar.12411
 - Duca, D. G., Craiu, D., Boer, M., Chiriac, S. M., Arghir, A., Tutulan-Cunita, A., . . . Budisteanu, M. (2013). Diagnostic approach of angelman syndrome. *Maedica*, 8(4), 321-327. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24790661>
 - Egan M, Farrell K, Hoey E, McGuire BE, Lydon HK. Interventions to improve sleep for individuals with Angelman syndrome: A systematic review. *Res Dev Disabil*. 2020 Feb;97:103554. doi: 10.1016/j.ridd.2019.103554. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31869773.
 - Evangelidou, A., Doulioglou, V., Haidopoulou, K., Aptouramani, M., Spilioti, M., & Varlamis, G. (2010). Ketogenic diet in a patient with Angelman syndrome. *Pediatr Int*, 52(5), 831-834. doi:10.1111/j.1442-200X.2010.03118.x
 - Faulkner, M. A., & Singh, S. P. (2013). Neurogenetic disorders and treatment of associated seizures. *Pharmacotherapy*, 33(3), 330-343. doi:10.1002/phar.1201
 - Finidori, G., Topouchian, V., Cormier Daire, V., Le Merrer, M., Baujat, G., Zerah, M., & Glorion, C. (2007). Pathologies ostéo-articulaires de l'enfant

- dans les aberrations chromosomiques et les maladies osseuses constitutionnelles avec retard mental. *La Lettre de médecine physique et de réadaptation*, 23(2), 110-115. doi:10.1007/s11659-007-0067-6
- Fisher, J. A., Burn, J., Alexander, F. W., & Gardner-Medwin, D. (1987). Angelman (happy puppet) syndrome in a girl and her brother. *Journal of medical genetics*, 24(5), 294-298. doi:10.1136/jmg.24.5.294
 - Fitzgerald, M., & Turner, S. M. (2016). Angelman syndrome in an infant boy. *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants*, 29(9), 35-37. doi:10.1097/01.JAA.0000488694.88670.e1
 - Fiumara, A., Pittalà, A., Cocuzza, M., & Sorge, G. (2010). Epilepsy in patients with Angelman syndrome. *Ital J Pediatr*, 36, 31. doi:10.1186/1824-7288-36-31
 - Forrest, K. M., Young, H., Dale, R. C., & Gill, D. S. (2009). Benefit of corticosteroid therapy in Angelman syndrome. *J Child Neurol*, 24(8), 952-958. doi:10.1177/0883073808331344
 - Foucaud, J., Bury, J., Balcou-Debussche, M., & Eymard, C. (2010). *Éducation thérapeutique du patient: modèles, pratiques et évaluation*.
 - Franz, D. N., Glauser, T. A., Tudor, C., & Williams, S. (2000). Topiramate therapy of epilepsy associated with Angelman's syndrome. *Neurology*, 54(5), 1185-1188. doi:10.1212/wnl.54.5.1185
 - Fryburg, J. S., Breg, W. R., & Lindgren, V. (1991). Diagnosis of Angelman syndrome in infants. *American journal of medical genetics*, 38(1), 58-64. doi:10.1002/ajmg.1320380114
 - Fukumura, S., Watanabe, T., Takayama, R., & Tsutsumi, H. (2015). Paroxysmal tonic upward gaze complicating Angelman syndrome. *Pediatr Neurol*, 52(1), 125-127. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.08.022
 - Galanopoulou, A. S. (2010). Mutations affecting GABAergic signaling in seizures and epilepsy. *Pflugers Arch*, 460(2), 505-523. doi:10.1007/s00424-010-0816-2
 - Galván-Manso, M., Campistol, J., Conill, J., & Sanmartí, F. X. (2005). Analysis of the characteristics of epilepsy in 37 patients with the molecular diagnosis of Angelman syndrome. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 7(1), 19-25.
 - Gataullina, S., Bienvenu, T., Nabbout, R., Huberfeld, G., & Dulac, O. (2019). Gene mutations in paediatric epilepsies cause NMDA-pathway, and phasic and tonic GABA-pathway. *Dev Med Child Neurol*, 61(8), 891-898. doi:10.1111/dmnc.14152
 - Gentile, J. K., Tan, W. H., Horowitz, L. T., Bacino, C. A., Skinner, S. A., Barbieri-Welge, R., . . . Peters, S. U. (2010). A neurodevelopmental survey of Angelman syndrome with genotype-phenotype correlations. *J Dev Behav Pediatr*, 31(7), 592-601. doi:10.1097/DBP.0b013e3181ee408e
 - Giroud, M., Daubail, B., Khayat, N., Chouchane, M., Berger, E., Muzard, E., . . . Moulin, T. (2015). Angelman syndrome: a case series assessing neurological issues in adulthood. *Eur Neurol*, 73(1-2), 119-125. doi:10.1159/000369454
 - Goldman, S. E., Bichell, T. J., Surdyka, K., & Malow, B. A. (2012). Sleep in children and adolescents with Angelman syndrome: association with parent sleep and stress. *J Intellect Disabil Res*, 56(6),

- 600-608. doi:10.1111/j.1365-2788.2011.01499.x
- Goto, M., Saito, Y., Honda, R., Saito, T., Sugai, K., Matsuda, Y., . . . Saitoh, S. (2015). Episodic tremors representing cortical myoclonus are characteristic in Angelman syndrome due to UBE3A mutations. *Brain Dev*, *37*(2), 216-222. doi:10.1016/j.braindev.2014.04.005
 - Graves, R. S. (2002). Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. *Journal of the Medical Library Association*, *90*(4), 483-483. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC128970/>
 - Grieco, J. C., Bahr, R. H., Schoenberg, M. R., Conover, L., Mackie, L. N., & Weeber, E. J. (2018). Quantitative Measurement of Communication Ability in Children with Angelman Syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil*, *31*(1), e49-e58. doi:10.1111/jar.12305
 - Grieco, J. C., Ciarlone, S. L., Gieron-Korthals, M., Schoenberg, M. R., Smith, A. G., Philpot, R. M., . . . Weeber, E. J. (2014). An open-label pilot trial of minocycline in children as a treatment for Angelman syndrome. *BMC Neurol*, *14*, 232. doi:10.1186/s12883-014-0232-x
 - Grigg-Damberger, M., & Ralls, F. (2013). Treatment strategies for complex behavioral insomnia in children with neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Pulm Med*, *19*(6), 616-625. doi:10.1097/MCP.0b013e328365ab89
 - Gringras, P., et al., Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2017. *56*(11): p. 948-957.e4
 - Grocott, O. R., Herrington, K. S., Pfeifer, H. H., Thiele, E. A., & Thibert, R. L. (2017). Low glycemic index treatment for seizure control in Angelman syndrome: A case series from the Center for Dietary Therapy of Epilepsy at the Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav*, *68*, 45-50. doi:10.1016/j.yebeh.2016.12.018
 - Gu, B., Carstens, K. E., Judson, M. C., Dalton, K. A., Rougié, M., Clark, E. P., Philpot, B. D. (2019). Ube3a reinstatement mitigates epileptogenesis in Angelman syndrome model mice. *J Clin Invest*, *129*(1), 163-168. doi:10.1172/jci120816
 - Guerrini, R., Carrozzo, R., Rinaldi, R., & Bonanni, P. (2003). Angelman syndrome: etiology, clinical features, diagnosis, and management of symptoms. *Paediatric drugs*, *5*(10), 647-661. doi:10.2165/00148581-200305100-00001
 - Guerrini, R., De Lorey, T. M., Bonanni, P., Moncla, A., Dravet, C., Suisse, G., . . . Serratosa, J. M. (1996). Cortical myoclonus in Angelman syndrome. *Ann Neurol*, *40*(1), 39-48. doi:10.1002/ana.410400109
 - Heald, M., Adams, D., & Oliver, C. (2020). Profiles of atypical sensory processing in Angelman, Cornelia de Lange and Fragile X syndromes. *J Intellect Disabil Res*, *64*(2), 117-130. doi:10.1111/jir.12702
 - Heald, M., Adams, D., Walls, E., & Oliver, C. (2021). Refining the Behavioral Phenotype of Angelman Syndrome: Examining Differences in Motivation for Social Contact Between Genetic Subgroups. *Front Behav Neurosci*, *15*, 618271. doi:10.3389/fnbeh.2021.618271

- Heald, M., Allen, D., Villa, D., & Oliver, C. (2013). Discrimination training reduces high rate social approach behaviors in Angelman syndrome: proof of principle. *Res Dev Disabil*, 34(5), 1794-1803. doi:10.1016/j.ridd.2013.02.012
- Herzog, A. G. (1995). Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology*, 45(9), 1660-1662.
- Huisman, S., Mulder, P., Kuijk, J., Kerstholt, M., van Eeghen, A., Leenders, A., . . . Hennekam, R. (2018). Self-injurious behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, 84, 483-491. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.02.027
- Ishii, H., Petrenko, A. B., Tobita, T., Furutani, K., & Baba, H. (2015). Anaesthesia and orphan disease: marked attenuation of motor evoked potentials by high-dose dexmedetomidine in a child with Angelman syndrome undergoing scoliosis surgery: A case report with pharmacokinetic analysis. *Eur J Anaesthesiol*, 32(8), 587-589. doi:10.1097/eja.0000000000000258
- Jakaria, M., Azam, S., Haque, M. E., Jo, S. H., Uddin, M. S., Kim, I. S., & Choi, D. K. (2019). Taurine and its analogs in neurological disorders: Focus on therapeutic potential and molecular mechanisms. *Redox Biol*, 24, 101223. doi:10.1016/j.redox.2019.101223
- Jang, J., Quan, Z., Yum, Y. J., Song, H. S., Paek, S., & Kang, H. C. (2014). Induced pluripotent stem cells for modeling of pediatric neurological disorders. *Biotechnol J*, 9(7), 871-881. doi:10.1002/biot.201400010
- Kalsner, L., & Chamberlain, S. J. (2015). Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 Duplication Syndromes. *Pediatr Clin North Am*, 62(3), 587-606. doi:10.1016/j.pcl.2015.03.004
- Kara, O. K., Mutlu, A., Gunel, M. K., & Haliloglu, G. (2010). Do the physiotherapy results make us happy in a case with 'happy puppet'(Angelman) syndrome? *Case Reports*, 2010, bcr0620103081.
- Kaskowitz, A. P., Dendrinou, M., Murray, P. J., Quint, E. H., & Ernst, S. (2016). The Effect of Menstrual Issues on Young Women with Angelman Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 29(4), 348-352. doi:10.1016/j.jpag.2015.12.004
- Keute, M., Miller, M. T., Krishnan, M. L., Sadhwani, A., Chamberlain, S., Thibert, R. L., . . . Hipp, J. F. (2020). Angelman syndrome genotypes manifest varying degrees of clinical severity and developmental impairment. *Molecular Psychiatry*, 1-9.
- Key, A. P., Jones, D., Peters, S., & Dold, C. (2018). Feasibility of using auditory event-related potentials to investigate learning and memory in nonverbal individuals with Angelman syndrome. *Brain Cogn*, 128, 73-79. doi:10.1016/j.bandc.2018.11.001
- Kirkham, Y. A., Allen, L., Kives, S., Caccia, N., Spitzer, R. F., & Ornstein, M. P. (2013). Trends in menstrual concerns and suppression in adolescents with developmental disabilities. *Journal of adolescent health*, 53(3), 407-412.
- Kolevzon, A., Ventola, P., Keary, C., Heimer, G., Neul, J., Adera, M., & Jaeger, J. (2021). Development of an adapted Clinical Global Impression scale for use in Angelman syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 13. doi:10.1186/s11689-020-09349-8

- Kudish, B. I., Iglesia, C. B., Sokol, R. J., Cochrane, B., Richter, H. E., Larson, J., . . . Howard, B. V. (2009). Effect of weight change on natural history of pelvic organ prolapse. *Obstetrics and gynecology*, *113*(1), 81-88. doi:10.1097/AOG.0b013e318190a0dd
- Kuroki, Y., Matsui, I., Yamamoto, Y., & Ieshima, A. (1980). The “happy puppet” syndrome in two siblings. *Human Genetics*, *56*(2), 227-229. doi:10.1007/BF00295701
- Kyllerman, M. (2013). Angelman syndrome. *Handbook of clinical neurology*, *111*, 287-290. doi:10.1016/B978-0-444-52891-9.00032-4
- Laan, L. A., Brouwer, O. F., Begeer, C. H., Zwinderman, A. H., & van Dijk, J. G. (1998). The diagnostic value of the EEG in Angelman and Rett syndrome at a young age. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *106*(5), 404-408. doi:10.1016/s0013-4694(98)00007-8
- Laan, L. A., den Boer, A. T., Hennekam, R. C., Renier, W. O., & Brouwer, O. F. (1996). Angelman syndrome in adulthood. *American journal of medical genetics*, *66*(3), 356-360. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19961218)66:3<356::Aid-ajmg21>3.0.Co;2-k
- Laan, L. A., Renier, W. O., Arts, W. F., Buntinx, I. M., vd Burgt, I. J., Stroink, H., . . . Brouwer, O. F. (1997). Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia*, *38*(2), 195-199. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb01097.x
- Laan, L. A., v Haeringen, A., & Brouwer, O. F. (1999). Angelman syndrome: a review of clinical and genetic aspects. *Clinical neurology and neurosurgery*, *101*(3), 161-170. doi:10.1016/s0303-8467(99)00030-x
- Laan, L. A., & Vein, A. A. (2005). Angelman syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev*, *27*(2), 80-87. doi:10.1016/j.braindev.2003.09.013
- Lalanne, S., Fougerou-Leurent, C., Anderson, G. M., Schroder, C. M., Nir, T., Chokron, S., ... & Tordjman, S. (2021). Melatonin: from pharmacokinetics to clinical use in autism spectrum disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(3), 1490.
- Landsman, I. S., Mitzel, H. M., Peters, S. U., & Bichell, T. J. (2012). Are children with Angelman syndrome at high risk for anesthetic complications? *Paediatr Anaesth*, *22*(3), 263-267. doi:10.1111/j.1460-9592.2011.03661.x
- Larson, A. M., Shinnick, J. E., Shaaya, E. A., Thiele, E. A., & Thibert, R. L. (2015). Angelman syndrome in adulthood. *Am J Med Genet A*, *167a*(2), 331-344. doi:10.1002/ajmg.a.36864
- Lawson-Yuen, A., Wu, B.-L., Lip, V., Sahoo, T., & Kimonis, V. (2006). Atypical cases of Angelman syndrome. *American journal of medical genetics. Part A*, *140*(21), 2361-2364. doi:10.1002/ajmg.a.31481
- Le Fevre, A., Beygo, J., Silveira, C., Kamien, B., Clayton-Smith, J., Colley, A., . . . Dudding-Byth, T. (2017). Atypical Angelman syndrome due to a mosaic imprinting defect: Case reports and review of the literature. *American journal of medical genetics. Part A*, *173*(3), 753-757. doi:10.1002/ajmg.a.38072

- Leitner, R. P., & Smith, A. (1996). An Angelman syndrome clinic: report on 24 patients. *Journal of paediatrics and child health*, 32(2), 94-98. doi:10.1111/j.1440-1754.1996.tb00902.x
- Leyser, M., Penna, P. S., de Almeida, A. C., Vasconcelos, M. M., & Nascimento, O. J. (2014). Revisiting epilepsy and the electroencephalogram patterns in Angelman syndrome. *Neurol Sci*, 35(5), 701-705. doi:10.1007/s10072-013-1586-3
- Light, J., & Drager, K. (2005). *Maximizing language development with young children who require AAC*. Paper presented at the Seminar presented at the annual convention of the American Speech-Language-Hearing Association, San Diego, CA.
- Light, J., & McNaughton, D. (2015). Designing AAC research and intervention to improve outcomes for individuals with complex communication needs. In: Taylor & Francis.
- Luk, H. M., & Lo, I. F. (2016). Angelman syndrome in Hong Kong Chinese: A 20 years' experience. *Eur J Med Genet*, 59(6-7), 315-319. doi:10.1016/j.ejmg.2016.05.003
- Luk, H. M., & Lo, I. F. M. (2016). Angelman syndrome in Hong Kong Chinese: A 20 years' experience. *European journal of medical genetics*, 59(6-7), 315-319. doi:10.1016/j.ejmg.2016.05.003
- Lynne M Bird 1, Wen-Hann Tan, Carlos A Bacino, Sarika U Peters, Steven A Skinner, Irina Anselm, Rene Barbieri-Welge, Astrid Bauer-Carlin, Jennifer K Gentile, Daniel G Glaze, Lucia T Horowitz, K Naga Mohan, Mark P Nespeca, Trilochan Sahoo, Dean Sarco, Susan E Waisbren, Arthur L Beaudet A *therapeutic trial of pro-methylation dietary supplements in Angelman syndrome Clinical Trial Am J Med Genet A*. 2011 Dec;155A(12):2956-63.
- Majewska, M. D., Harrison, N. L., Schwartz, R. D., Barker, J. L., & Paul, S. M. (1986). Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science*, 232(4753), 1004-1007.
- Makris, A., Kalampokini, A., & Tsagkaris, M. (2018). Anesthesia considerations for an adult patient with Angelman syndrome. *J Clin Anesth*, 46, 65-66. doi:10.1016/j.jclinane.2018.01.027
- Malow, B. A., Findling, R. L., Schroder, C. M., Maras, A., Breddy, J., Nir, T., ... & Gringras, P. (2020). Sleep, growth, and puberty after two years of prolonged-release melatonin in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*.
- Maras, A., Schroder, C. et al., *Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder*. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2018. doi: 10.1089/cap.2018.0020.
- Margolis, S. S., Sell, G. L., Zbinden, M. A., & Bird, L. M. (2015). Angelman Syndrome. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(3), 641-650. doi:10.1007/s13311-015-0361-y
- Matsumoto, A., Kumagai, T., Miura, K., Miyazaki, S., Hayakawa, C., & Yamanaka, T. (1992). Epilepsy in Angelman syndrome associated with

- chromosome 15q deletion. *Epilepsia*, 33(6), 1083-1090. doi:10.1111/j.1528-1157.1992.tb01763.x
- Mattson, R. H., Cramer, J. A., Caldwell, B. V., & Siconolfi, B. C. (1984). Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology*, 34(9), 1255-1255.
 - Mayhew, J. F. (2010). Anesthetic management in a child with Angelman syndrome. *Paediatr Anaesth*, 20(7), 675-676. doi:10.1111/j.1460-9592.2010.03331.x
 - McCoy, E. S., Taylor-Blake, B., Aita, M., Simon, J. M., Philpot, B. D., & Zylka, M. J. (2017). Enhanced Nociception in Angelman Syndrome Model Mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 37(42), 10230-10239. doi:10.1523/jneurosci.1018-17.2017
 - McNaughton, D., Light, J., Beukelman, D. R., Klein, C., Nieder, D., & Nazareth, G. (2019). Building capacity in AAC: A person-centred approach to supporting participation by people with complex communication needs. *Augmentative and Alternative Communication*, 35(1), 56-68. doi:10.1080/07434618.2018.1556731
 - Mertz, L. G., Christensen, R., Vogel, I., Hertz, J. M., Nielsen, K. B., Grønskov, K., & Østergaard, J. R. (2013). Angelman syndrome in Denmark. birth incidence, genetic findings, and age at diagnosis. *Am J Med Genet A*, 161a(9), 2197-2203. doi:10.1002/ajmg.a.36058
 - Mertz, L. G., Christensen, R., Vogel, I., Hertz, J. M., & Østergaard, J. R. (2014). Eating behavior, prenatal and postnatal growth in Angelman syndrome. *Res Dev Disabil*, 35(11), 2681-2690. doi:10.1016/j.ridd.2014.07.025
 - Mertz, L. G., Thaulov, P., Trillingsgaard, A., Christensen, R., Vogel, I., Hertz, J. M., & Østergaard, J. R. (2014). Neurodevelopmental outcome in Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations. *Res Dev Disabil*, 35(7), 1742-1747. doi:10.1016/j.ridd.2014.02.018
 - Mertz, L. G. B., Christensen, R., Vogel, I., Hertz, J. M., Nielsen, K. B., Grønskov, K., & Østergaard, J. R. (2013). Angelman syndrome in Denmark. birth incidence, genetic findings, and age at diagnosis. *American journal of medical genetics. Part A*, 161A(9), 2197-2203. doi:10.1002/ajmg.a.36058
 - Merwick, A., O'Brien, M., & Delanty, N. (2012). Complex single gene disorders and epilepsy. *Epilepsia*, 53 Suppl 4, 81-91. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03617.x
 - Michieletto, P., Bonanni, P., & Pensiero, S. (2011). Ophthalmic findings in Angelman syndrome. *J aapos*, 15(2), 158-161. doi:10.1016/j.jaapos.2010.12.013
 - Milazzo C, Mientjes EJ, Wallaard I, Rasmussen SV, Erichsen KD, Kakunuri T, van der Sman ASE, Kremer T, Miller MT, Hoener MC, Elgersma Y. Antisense oligonucleotide treatment rescues UBE3A expression and multiple phenotypes of an Angelman syndrome mouse model. *JCI Insight*. 2021 Aug 9;6(15):145991.
 - Minassian, B. A., DeLorey, T. M., Olsen, R. W., Philippart, M., Bronstein, Y., Zhang, Q., . . . Delgado-Escueta, A. V. (1998). Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol*,

- 43(4), 485-493.
doi:10.1002/ana.410430412
- Moncla, A., Puissant, H., et Mathon, D. (2011). Syndrome d'Angelman. Retrieved from <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Angelman-FRfrPub90v01.pdf>
 - Moncla, A., Malzac, P., Livet, M. O., Voelckel, M. A., Mancini, J., Delaroziere, J. C., . . . Mattei, J. F. (1999). Angelman syndrome resulting from UBE3A mutations in 14 patients from eight families: clinical manifestations and genetic counselling. *Journal of medical genetics*, 36(7), 554-560.
 - Moncla, A., Malzac, P., Voelckel, M. A., Auquier, P., Girardot, L., Mattei, M. G., . . . Livet, M. O. (1999). Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients. *European journal of human genetics : EJHG*, 7(2), 131-139. doi:10.1038/sj.ejhg.5200258
 - Moorcroft, A., Scarinci, N., & Meyer, C. (2019). Speech pathologist perspectives on the acceptance versus rejection or abandonment of AAC systems for children with complex communication needs. *Augmentative and Alternative Communication*, 35(3), 193-204.
 - Morel, A., & Demily, C. (2017). [Social cognition in children with neurogenetic syndromes: A literature review]. *Arch Pediatr*, 24(8), 757-765. doi:10.1016/j.arcped.2017.05.006
 - Morisset, H. (2018). Utilisation d'un classeur de communication pragmatique par l'enfant porteur du syndrome d'Angelman.
 - Moss, J., Howlin, P., Hastings, R. P., Beaumont, S., Griffith, G. M., Petty, J., . . . Oliver, C. (2013). Social behavior and characteristics of autism spectrum disorder in Angelman, Cornelia de Lange, and Cri du Chat syndromes. *Am J Intellect Dev Disabil*, 118(4), 262-283. doi:10.1352/1944-7558-118.4.262
 - Moss, J., Nelson, L., Powis, L., Waite, J., Richards, C., & Oliver, C. (2016). A Comparative Study of Sociability in Angelman, Cornelia de Lange, Fragile X, Down and Rubinstein Taybi Syndromes and Autism Spectrum Disorder. *Am J Intellect Dev Disabil*, 121(6), 465-486. doi:10.1352/1944-7558-121.6.465
 - Mount, R., Oliver, C., Berg, K., & Horsler, K. (2011). Effects of adult familiarity on social behaviours in Angelman syndrome. *J Intellect Disabil Res*, 55(3), 339-350. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01364.x
 - Mula, M. (2016). Investigational new drugs for focal epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs*, 25(1), 1-5. doi:10.1517/13543784.2016.1110144
 - Murakami, C., Nahás Pires Corrêa, M. S., Nahás Pires Corrêa, F., & Nahás Pires Corrêa, J. P. (2008). Dental treatment of children with Angelman syndrome: a case report. *Spec Care Dentist*, 28(1), 8-11. doi:10.1111/j.1754-4505.2008.00003.x
 - Neo, W. S., & Tonnsen, B. L. (2019). Brief Report: Challenging Behaviors in Toddlers and Preschoolers with Angelman, Prader-Willi, and Williams Syndromes. *J Autism Dev Disord*, 49(4), 1717-1726. doi:10.1007/s10803-018-3853-x
 - Neurologie, I. S. F. d. (2018). Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. *Recommandation de bonne pratique*. Retrieved from <https://www.sf-neuro.org/sfn/prise-en-charge-d-une-premi-re-crise-d-epilepsie-de-l-adulte>

- Nicita, F., Garone, G., Papetti, L., Consoli, F., Magliozzi, M., De Luca, A., & Spalice, A. (2015). Myoclonic status and central fever in Angelman syndrome due to paternal uniparental disomy. *J Neurogenet*, 29(4), 178-182. doi:10.3109/01677063.2015.1091452
- Ohtsuka, Y., Kobayashi, K., Yoshinaga, H., Ogino, T., Ohmori, I., Ogawa, K., & Oka, E. (2005). Relationship between severity of epilepsy and developmental outcome in Angelman syndrome. *Brain Dev*, 27(2), 95-100. doi:10.1016/j.braindev.2003.09.015
- Oiglane-Shlik, E., Rein, R., Tillmann, V., Talvik, T., & Ounap, K. (2005). A female with Angelman syndrome and unusual limb deformities. *Pediatr Neurol*, 33(1), 66-69. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2005.02.004
- Olson, H. E., Poduri, A., & Pearl, P. L. (2014). Genetic forms of epilepsies and other paroxysmal disorders. *Semin Neurol*, 34(3), 266-279. doi:10.1055/s-0034-1386765
- Ostergaard, J. R. (2019). Do individuals with Angelman syndrome have a maladaptive behavior? *Am J Med Genet A*, 179(11), 2317-2318. doi:10.1002/ajmg.a.61346
- Pashayan, H. M., Singer, W., Bove, C., Eisenberg, E., & Seto, B. (1982). The Angelman syndrome in two brothers. *American journal of medical genetics*, 13(3), 295-298. doi:10.1002/ajmg.1320130311
- Pearson, E., Wilde, L., Heald, M., Royston, R., & Oliver, C. (2019). Communication in Angelman syndrome: a scoping review. *Dev Med Child Neurol*, 61(11), 1266-1274. doi:10.1111/dmcn.14257
- Pelc, K., Boyd, S. G., Cheron, G., & Dan, B. (2008). Epilepsy in Angelman syndrome. *Seizure*, 17(3), 211-217. doi:10.1016/j.seizure.2007.08.004
- Pelc, K., Cheron, G., & Dan, B. (2008). Behavior and neuropsychiatric manifestations in Angelman syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4(3), 577-584. doi:10.2147/ndt.s2749
- Pellat, J.-M., Hodaj, H., Kaddour, A., Long, J.-A., Payen, J.-F., Jacquot, C., & Alibeau, J.-P. (2004). Le MEOPA (Kalinox®): Mélange Équimolaire Oxygène et Protoxyde d'Azote dans le traitement de la douleur. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 5(5), 275-281.
- Pereira JA, Ravichandran CT, Mullett J, McDougale CJ, Keary CJ. Characterization of sleep habits and medication outcomes for sleep disturbance in children and adults with Angelman syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020 Aug;182(8):1913-1922. doi: 10.1002/ajmg.a.61642. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32506735.
- Perrino, P. A., Chamberlain, S. J., Eigsti, I. M., & Fitch, R. H. (2021). Communication-related assessments in an Angelman syndrome mouse model. *Brain Behav*, 11(1), e01937. doi:10.1002/brb3.1937
- Peters, S. U., Bird, L. M., Kimonis, V., Glaze, D. G., Shinawi, L. M., Bichell, T. J., . . . Bacino, C. A. (2010). Double-blind therapeutic trial in Angelman syndrome using betaine and folic acid. *Am J Med Genet A*, 152a(8), 1994-2001. doi:10.1002/ajmg.a.33509
- Peters, S. U., Horowitz, L., Barbieri-Welge, R., Taylor, J. L., & Hundley, R. J. (2012). Longitudinal follow-up of autism spectrum features and sensory behaviors

- in Angelman syndrome by deletion class. *J Child Psychol Psychiatry*, 53(2), 152-159. doi:10.1111/j.1469-7610.2011.02455.x
- Polimeni M, Richdale A, Francis A: The Impact of Children's Sleep Problems on the Family and Behavioural Processes Related to their Development and Maintenance. *E-Journal of Applied Psychology*: 2007, 3(1):76-85
 - Pollack, S. F., Grocott, O. R., Parkin, K. A., Larson, A. M., & Thibert, R. L. (2018). Myoclonus in Angelman syndrome. *Epilepsy Behav*, 82, 170-174. doi:10.1016/j.yebeh.2018.02.006
 -
 - Powell, W. T., Coulson, R. L., Gonzales, M. L., Crary, F. K., Wong, S. S., Adams, S., . . . LaSalle, J. M. (2013). R-loop formation at Snord116 mediates topotecan inhibition of Ube3a-antisense and allele-specific chromatin decondensation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(34), 13938-13943. doi:10.1073/pnas.1305426110
 - Powis, L., & Oliver, C. (2014). The prevalence of aggression in genetic syndromes: a review. *Res Dev Disabil*, 35(5), 1051-1071. doi:10.1016/j.ridd.2014.01.033
 - Prasad, A., Grocott, O., Parkin, K., Larson, A., & Thibert, R. L. (2018). Angelman syndrome in adolescence and adulthood: A retrospective chart review of 53 cases. *Am J Med Genet A*, 176(6), 1327-1334. doi:10.1002/ajmg.a.38694
 - Quinn, E. D., & Rowland, C. (2017). Exploring expressive communication skills in a cross-sectional sample of children and young adults with Angelman syndrome. *American journal of speech-language pathology*, 26(2), 369-382.
 - Ranasinghe, J. C., Chandradasa, D., Fernando, S., Kodithuwakku, U., Mandawala, D. E., & Dissanayake, V. H. (2015). Angelman syndrome presenting with a rare seizure type in a patient with 15q11.2 deletion: a case report. *J Med Case Rep*, 9, 142. doi:10.1186/s13256-015-0622-8
 - Reach, G. (2010). Et si l'éducation thérapeutique du patient ne marchait pas ? *Médecine des Maladies Métaboliques*, 4(1), 47-50. doi:https://doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70008-0
 - Reddy, D. S. (2010). Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert review of clinical pharmacology*, 3(2), 183-192.
 - Reish, O., & King, R. A. (1995). Angelman syndrome at an older age. *American journal of medical genetics*, 57(3), 510-511. doi:10.1002/ajmg.1320570336
 - Richards, C., Jones, C., Groves, L., Moss, J., & Oliver, C. (2015). Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 2(10), 909-916. doi:10.1016/s2215-0366(15)00376-4
 - Richter, H. E., Burgio, K. L., Chai, T. C., Kraus, S. R., Xu, Y., Nyberg, L., & Brubaker, L. (2009). Predictors of outcomes in the treatment of urge urinary incontinence in women. *International Urogynecology Journal*, 20(5), 489-497.
 - Robb, S. A., Pohl, K. R., Baraitser, M., Wilson, J., & Brett, E. M. (1989). The 'happy puppet' syndrome of Angelman: review of the clinical features. *Archives of disease in childhood*, 64(1), 83-86. doi:10.1136/adc.64.1.83

- Robinson A, Richdale A: Sleep problems in children with an intellectual disability: parental perceptions of sleep problems, and views of treatment effectiveness. ; . *Child Care Health Dev* 2004, 30(2):139-150
- Robinson, A. A., Goldman, S., Barnes, G., Goodpaster, L., & Malow, B. A. (2015). Electroencephalogram (EEG) duration needed to detect abnormalities in angelman syndrome: is 1 hour of overnight recording sufficient? *J Child Neurol*, 30(1), 58-62. doi:10.1177/0883073814530498
- Robinson-Shelton, A., & Malow, B. A. (2016). Sleep Disturbances in Neurodevelopmental Disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 18(1), 6. doi:10.1007/s11920-015-0638-1
- Roche, L., Sigafos, J., & Trembath, D. (2020). Augmentative and Alternative Communication Intervention for People With Angelman Syndrome: a Systematic Review. *Current Developmental Disorders Reports*, 7(1), 28-34. doi:10.1007/s40474-020-00187-w
- Rubin, D. I., Patterson, M. C., Westmoreland, B. F., & Klass, D. W. (1997). Angelman's syndrome: clinical and electroencephalographic findings. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 102(4), 299-302. doi:10.1016/s0013-4694(96)96105-2
- Ruggieri, M., & McShane, M. A. (1998). Parental view of epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Archives of disease in childhood*, 79(5), 423-426. doi:10.1136/adc.79.5.423
- Ruiz-Antoran, B., Sancho-López, A., Cazorla-Calleja, R., López-Pájaro, L. F., Leiva, Á., Iglesias-Escalera, G., . . . Avendaño-Solá, C. (2018). A randomized placebo controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of minocycline in patients with Angelman syndrome (A-MANECE study). *Orphanet J Rare Dis*, 13(1), 144. doi:10.1186/s13023-018-0891-6
- Rusińska, A., Dzwonek, A. B., & Chlebna-Sokół, D. (2013). Recurrent fractures as a new skeletal problem in the course of Angelman syndrome. *Bone*, 55(2), 461-464. doi:10.1016/j.bone.2013.04.004
- Ryan CS, Edlund W, Mandrekar J, Wong-Kisiel LC, Gavrilova RH, Kotagal S. Iron Deficiency and Its Role in Sleep Disruption in Patients With Angelman Syndrome. *J Child Neurol*. 2020 Dec;35(14):963-969. doi: 10.1177/0883073820941755. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32713229.
- Sachdeva, R., Donkers, S. J., & Kim, S. Y. (2016). Angelman syndrome: A review highlighting musculoskeletal and anatomical aberrations. *Clin Anat*, 29(5), 561-567. doi:10.1002/ca.22659
- Sahoo, T., Peters, S. U., Madduri, N. S., Glaze, D. G., German, J. R., Bird, L. M., . . . Bacino, C. A. (2006). Microarray based comparative genomic hybridization testing in deletion bearing patients with Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations. *Journal of medical genetics*, 43(6), 512-516. doi:10.1136/jmg.2005.036913
- Saitoh, S., Buiting, K., Cassidy, S. B., Conroy, J. M., Driscoll, D. J., Gabriel, J. M., . . . Nicholls, R. D. (1997). Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome patients with an imprinting mutation. *American journal of medical genetics*, 68(2), 195-206. Retrieved from

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028458>
- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291096-8628%2819970120%2968%3A2%3C195%3A%3AAID-AJMG15%3E3.0.CO%3B2-P?sid=nlm%3Apubmed>
 - Saitoh, S., Wada, T., Kuno, T., Kim, K. C., Ohashi, H., Hashimoto, K., & Niikawa, N. (1999). Clinical characteristics of Angelman syndrome patients with a non-IC-deleted imprinting mutation. *Clinical genetics*, 55(4), 277-278. doi:10.1034/j.1399-0004.1999.550411.x
 - Samanta, D. (2021). Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. *Brain Dev*, 43(1), 32-44. doi:10.1016/j.braindev.2020.08.014
 - Sandanam, T., Beange, H., Robson, L., Woolnough, H., Buchholz, T., & Smith, A. (1997). Manifestations in institutionalised adults with Angelman syndrome due to deletion. *American journal of medical genetics*, 70(4), 415-420. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19970627)70:4<415::aid-ajmg16>3.0.co;2-k
 - Sankar, R. (2005). Angelman syndrome: need for further illumination in the theater of the happy puppet. *Epilepsy currents*, 5(6), 220-222. doi:10.1111/j.1535-7511.2005.00069.x
 - Scheiffele, P., & Beg, A. A. (2010). Neuroscience: Angelman syndrome connections. *Nature*, 468(7326), 907-908. doi:10.1038/468907a
 - Schroder CM, Malow B, Maras A, Melmed R, Findling R, Breddy J, Nir T, Shahmoon S, Zisapel N, Gringras P. Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2019 Aug;49(8):3218-3230I.
 - Schwichtenberg, A. J., & Malow, B. A. (2015). Melatonin Treatment in Children with Developmental Disabilities. *Sleep Med Clin*, 10(2), 181-187. doi:10.1016/j.jsmc.2015.02.008
 - Sewell, M. D., Wallace, C., Gibson, A., Noordeen, H., Tucker, S., Molloy, S., & Lehovsky, J. (2016). A retrospective review to assess whether spinal fusion and scoliosis correction improved activity and participation for children with Angelman syndrome. *Dev Neurorehabil*, 19(5), 315-320. doi:10.3109/17518423.2014.980524
 - Shaaya, E. A., Grocott, O. R., Laing, O., & Thibert, R. L. (2016). Seizure treatment in Angelman syndrome: A case series from the Angelman Syndrome Clinic at Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav*, 60, 138-141. doi:10.1016/j.yebeh.2016.04.030
 - Sheldon, E. (2014). Education children with angelman syndrome: Moving beyond social inclusion.
 - Shi, S. Q., Bichell, T. J., Ihrie, R. A., & Johnson, C. H. (2015). Ube3a imprinting impairs circadian robustness in Angelman syndrome models. *Curr Biol*, 25(5), 537-545. doi:10.1016/j.cub.2014.12.047
 - Siegel, M. S., & Smith, W. E. (2010). Psychiatric features in children with genetic syndromes: toward functional phenotypes. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 19(2), 229-261, viii. doi:10.1016/j.chc.2010.02.001
 - Smith, A., Wiles, C., Haan, E., McGill, J., Wallace, G., Dixon, J., Trent, R. J. (1996). Clinical features in 27 patients

- with Angelman syndrome resulting from DNA deletion. *Journal of medical genetics*, 33(2), 107-112. doi:10.1136/jmg.33.2.107
- Smith, J. C. (2001). Angelman syndrome: evolution of the phenotype in adolescents and adults. *Dev Med Child Neurol*, 43(7), 476-480. doi:10.1017/s0012162201000871
 - Smith, S. S. (1989). Estrogen administration increases neuronal responses to excitatory amino acids as a long-term effect. *Brain research*, 503(2), 354-357.
 - Soorya, L., Leon, J., Trelles, M. P., & Thurm, A. (2018). Framework for assessing individuals with rare genetic disorders associated with profound intellectual and multiple disabilities (PIMD): the example of Phelan McDermid Syndrome. *The Clinical neuropsychologist*, 32(7), 1226-1255. doi:10.1080/13854046.2017.1413211
 - Spruyt, K., Braam, W., & Curfs, L. M. (2018). Sleep in Angelman syndrome: A review of evidence. *Sleep Med Rev*, 37, 69-84. doi:10.1016/j.smrv.2017.01.002
 - Steinkellner, T., Yang, J. W., Montgomery, T. R., Chen, W. Q., Winkler, M. T., Sucic, S., Kudlacek, O. (2012). Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II α (α CaMKII) controls the activity of the dopamine transporter: implications for Angelman syndrome. *J Biol Chem*, 287(35), 29627-29635. doi:10.1074/jbc.M112.367219
 - Sueri, C., Ferlazzo, E., Elia, M., Bonanni, P., Randazzo, G., Gasparini, S., . . . Aguglia, U. (2017). Epilepsy and sleep disorders improve in adolescents and adults with Angelman syndrome: A multicenter study on 46 patients. *Epilepsy Behav*, 75, 225-229. doi:10.1016/j.yebeh.2017.07.041
 - Sugimoto, T., Yasuhara, A., Ohta, T., Nishida, N., Saitoh, S., Hamabe, J., & Niikawa, N. (1992). Angelman syndrome in three siblings: characteristic epileptic seizures and EEG abnormalities. *Epilepsia*, 33(6), 1078-1082. doi:10.1111/j.1528-1157.1992.tb01762.x
 - Summers, J. (2012). Neurodevelopmental outcomes in children with Angelman syndrome after 1 year of behavioural intervention. *Dev Neurorehabil*, 15(4), 239-252. doi:10.3109/17518423.2012.676101
 - Summers, J. A., Allison, D. B., Lynch, P. S., & Sandler, L. (1995). Behaviour problems in Angelman syndrome. *J Intellect Disabil Res*, 39 (Pt 2), 97-106. doi:10.1111/j.1365-2788.1995.tb00477.x
 - Takaesu, Y., Komada, Y., & Inoue, Y. (2012). Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients. *Sleep Med*, 13(9), 1164-1170. doi:10.1016/j.sleep.2012.06.015
 - Tan WH, Bird LM, Sathwani A, Barbieri-Welge RL, Skinner SA, Horowitz LT, Bacino CA, Noll LM, Fu C, Hundley RJ, Wink LK, Erickson CA, Barnes GN, Slavotinek A, Jeremy R, Rotenberg A, Kothare SV, Olson HE, Poduri A, Nespeca MP, Chu HC, Willen JM, Haas KF, Weeber EJ, Rufo PA. A randomized controlled trial of levodopa in patients with Angelman syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 May; 176(5):1099-1107.
 - Tan, W. H., Bacino, C. A., Skinner, S. A., Anselm, I., Barbieri-Welge, R., Bauer-Carlin, A., . . . Bird, L. M. (2011). Angelman syndrome: Mutations influence features in early childhood. *Am*

- J Med Genet A*, 155a(1), 81-90. doi:10.1002/ajmg.a.33775
- Tan, W.-H., Bacino, C. A., Skinner, S. A., Anselm, I., Barbieri-Welge, R., Bauer-Carlin, A., . . . Bird, L. M. (2011). Angelman syndrome: Mutations influence features in early childhood. *American journal of medical genetics. Part A*, 155A(1), 81-90. doi:10.1002/ajmg.a.33775
 - Teodoro, A. T. H., Chaves, D. Y., Crenitte, P. A. P., Hage, S. R. V., & Lamônica, D. A. C. (2019). Language, neurodevelopment, and behavior in Angelman syndrome: a case report. *Codas*, 31(4), e20180177. doi:10.1590/2317-1782/20182018177
 - Thibert, R. L., Conant, K. D., Braun, E. K., Bruno, P., Said, R. R., Nespeca, M. P., & Thiele, E. A. (2009). Epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire-based assessment of the natural history and current treatment options. *Epilepsia*, 50(11), 2369-2376. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02108.x
 - Thibert, R. L., Larson, A. M., Hsieh, D. T., Raby, A. R., & Thiele, E. A. (2013). Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatr Neurol*, 48(4), 271-279. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.09.015
 - Thibert, R. L., Pfeifer, H. H., Larson, A. M., Raby, A. R., Reynolds, A. A., Morgan, A. K., & Thiele, E. A. (2012). Low glycemic index treatment for seizures in Angelman syndrome. *Epilepsia*, 53(9), 1498-1502. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03537.x
 - Tomei, K. L., Mau, C. Y., Ghali, M., Pak, J., & Goldstein, I. M. (2018). Vagal nerve stimulation for medically refractory epilepsy in Angelman syndrome: a series of three cases. *Childs Nerv Syst*, 34(3), 395-400. doi:10.1007/s00381-018-3723-z
 - Trickett, J., Heald, M., & Oliver, C. (2017). Sleep in children with Angelman syndrome: Parental concerns and priorities. *Res Dev Disabil*, 69, 105-115. doi:10.1016/j.ridd.2017.07.017
 - Trickett, J., Heald, M., Oliver, C., & Richards, C. (2018). A cross-syndrome cohort comparison of sleep disturbance in children with Smith-Magenis syndrome, Angelman syndrome, autism spectrum disorder and tuberous sclerosis complex. *J Neurodev Disord*, 10(1), 9. doi:10.1186/s11689-018-9226-0
 - Trillingsgaard, A., & Østergaard, J. R. (2004). Autism in Angelman syndrome: an exploration of comorbidity. *Autism*, 8(2), 163-174. doi:10.1177/1362361304042720
 - Trivedi, R. H., & Wilson, M. E. (2010). Refractive lens exchange with intraocular lens implantation in hyperopic eyes of a patient with Angelman syndrome. *J Cataract Refract Surg*, 36(8), 1432-1434. doi:10.1016/j.jcrs.2010.05.003
 - Uemura, N., Matsumoto, A., Nakamura, M., Watanabe, K., Negoro, T., Kumagai, T., Kondo, Y. (2005). Evolution of seizures and electroencephalographical findings in 23 cases of deletion type Angelman syndrome. *Brain Dev*, 27(5), 383-388. doi:10.1016/j.braindev.2004.01.009
 - Valente, K. D., Koiffmann, C. P., Fridman, C., Varella, M., Kok, F., Andrade, J. Q., . . . Marques-Dias, M. J. (2006). Epilepsy in patients with angelman syndrome caused by deletion of the chromosome 15q11-13. *Arch Neurol*, 63(1), 122-128. doi:10.1001/archneur.63.1.122

- Valente, K. D., Varela, M. C., Koiffmann, C. P., Andrade, J. Q., Grossmann, R., Kok, F., & Marques-Dias, M. J. (2013). Angelman syndrome caused by deletion: a genotype-phenotype correlation determined by breakpoint. *Epilepsy Res*, *105*(1-2), 234-239. doi:10.1016/j.eplepsyres.2012.12.005
- Van Buggenhout, G., & Fryns, J.-P. (2009). Angelman syndrome (AS, MIM 105830). *European journal of human genetics: EJHG*, *17*(11), 1367-1373. doi:10.1038/ejhg.2009.67
- Van Lierde, A., Atza, M. G., Giardino, D., & Viani, F. (1990). Angelman's syndrome in the first year of life. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *32*(11), 1011-1016. doi:10.1111/j.1469-8749.1990.tb08125.x
- Vendrame, M., Loddenkemper, T., Zarowski, M., Gregas, M., Shuhaiber, H., Sarco, D. P., . . . Kothare, S. V. (2012). Analysis of EEG patterns and genotypes in patients with Angelman syndrome. *Epilepsy Behav*, *23*(3), 261-265. doi:10.1016/j.yebeh.2011.11.027
- Viani, F., Romeo, A., Viri, M., Mastrangelo, M., Lalatta, F., Selicorni, A., . . . *et al.* (1995). Seizure and EEG patterns in Angelman's syndrome. *J Child Neurol*, *10*(6), 467-471. doi:10.1177/088307389501000609
- Victor A. Mckusick, C. L. K. (2018, 26/06/2018). Angelman Syndrome (#105830). 2018. Retrieved from www.omim/entry/105830
- Walz, N. C., & Baranek, G. T. (2006). Sensory processing patterns in persons with Angelman syndrome. *Am J Occup Ther*, *60*(4), 472-479. doi:10.5014/ajot.60.4.472
- Walz, N. C., Beebe, D., & Byars, K. (2005). Sleep in individuals with Angelman syndrome: parent perceptions of patterns and problems. *Am J Ment Retard*, *110*(4), 243-252. doi:10.1352/0895-8017(2005)110[243:Siiwas]2.0.Co;2
- Warner, M.E. *et al* (2017) "Anesthetic Considerations for Angelman Syndrome: Case Series and Review of the Literature", Welham, A., Lau, J., Moss, J., Cullen, J., Higgs, S., Warren, G., Oliver, C. (2015). Are Angelman and Prader-Willi syndromes more similar than we thought? Food-related behavior problems in Angelman, Cornelia de Lange, fragile X, Prader-Willi and 1p36 deletion syndromes. *Am J Med Genet A*, *167a*(3), 572-578. doi:10.1002/ajmg.a.36923
- Wheeler, A. C., Okoniewski, K. C., Wylie, A., DeRamus, M., Hiruma, L. S., Toth, D., & Christian, R. B. (2019). Anxiety-associated and separation distress-associated behaviours in Angelman syndrome. *J Intellect Disabil Res*, *63*(10), 1234-1247. doi:10.1111/jir.12635
- Wheeler, A. C., Sacco, P., & Cabo, R. (2017). Unmet clinical needs and burden in Angelman syndrome: a review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *12*(1), 1-17
- Wiggs L, Stores G: Behavioural treatment for sleep problems in children with severe intellectual disabilities and daytime challenging behaviour: effect on mothers and fathers. *Br J Health Psychol* 2001, *6*:257-269.
- Willgoss, T., Cassater, D., Connor, S., Krishnan, M. L., Miller, M. T., Dias-Barbosa, C., Bichell, T. J. (2021). Measuring What Matters to Individuals

- with Angelman Syndrome and Their Families: Development of a Patient-Centered Disease Concept Model. *Child Psychiatry Hum Dev*, 52(4), 654-668. doi:10.1007/s10578-020-01051-z
- Williams, C., & Franco, L. (2010). Angelman syndrome at the synapse: meeting report of the Angelman Syndrome Foundation's 2009 scientific symposium. *Journal of child neurology*, 25(2), 254-261. doi:10.1177/0883073809353450
 - Williams, C. A. (2005). Neurological aspects of the Angelman syndrome. *Brain Dev*, 27(2), 88-94. doi:10.1016/j.braindev.2003.09.014
 - Williams, C. A. (2010). The behavioral phenotype of the Angelman syndrome. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 154C(4), 432-437. doi:10.1002/ajmg.c.30278
 - Williams, C. A., Angelman, H., Clayton-Smith, J., Driscoll, D. J., Hendrickson, J. E., Knoll, J. H., . . . Whidden, E. M. (1995). Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. *American journal of medical genetics*, 56(2), 237-238. doi:10.1002/ajmg.1320560224
 - Williams, C. A., Beaudet, A. L., Clayton-Smith, J., Knoll, J. H., Kyllerman, M., Laan, L. A., Wagstaff, J. (2006). Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *American journal of medical genetics. Part A*, 140(5), 413-418. doi:10.1002/ajmg.a.31074
 - Williams, C. A., Driscoll, D. J., & Dagli, A. I. (2010). Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome. *Genet Med*, 12(7), 385-395. doi:10.1097/GIM.0b013e3181def138
 - Williams, C. A., & Frias, J. L. (1982). The Angelman ("happy puppet") syndrome. *American journal of medical genetics*, 11(4), 453-460. doi:10.1002/ajmg.1320110411
 - Williams, C. A., Zori, R. T., Hendrickson, J., Stalker, H., Marum, T., Whidden, E., & Driscoll, D. J. (1995). Angelman syndrome. *Current problems in pediatrics*, 25(7), 216-231. doi:10.1016/s0045-9380(06)80036-8
 - Wink, L. K., Fitzpatrick, S., Shaffer, R., Melnyk, S., Begtrup, A. H., Fox, E., Erickson, C. A. (2015). The neurobehavioral and molecular phenotype of Angelman Syndrome. *Am J Med Genet A*, 167a (11), 2623-2628. doi:10.1002/ajmg.a.37254
 - Woods, S. W., Martin, A., Spector, S. G., & McGlashan, T. H. (2002). Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(12), 1439-1446.
 - Worden, L., Grocott, O., Tourjee, A., Chan, F., & Thibert, R. (2018). Diazepam for outpatient treatment of nonconvulsive status epilepticus in pediatric patients with Angelman syndrome. *Epilepsy Behav*, 82, 74-80. doi:10.1016/j.yebeh.2018.02.027
 - Yamada, K. A., & Volpe, J. J. (1990). Angelman's syndrome in infancy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 32(11), 1005-1011. doi:10.1111/j.1469-8749.1990.tb08124.x
 - Ye, H., Lan, X., Liu, Q., Zhang, Y., Wang, S., Zheng, C., Qiao, T. (2019). Ocular findings and strabismus surgery outcomes in Chinese children with Angelman syndrome: Three case reports. *Medicine (Baltimore)*, 98(51), e18077. doi:10.1097/md.00000000000018077

- Young, C., Wang, P. J., Tsai, W. Y., & Shen, Y. Z. (1994). Precocious puberty in a case with probable Angelman syndrome. *Brain Dev*, 16(3), 249-252. doi:10.1016/0387-7604(94)90080-9
- Yum, M. S., Lee, E. H., Kim, J. H., Ko, T. S., & Yoo, H. W. (2013). Implications of slow waves and shifting epileptiform discharges in Angelman syndrome. *Brain Dev*, 35(3), 245-251. doi:10.1016/j.braindev.2012.04.006
- Zori, R. T., Hendrickson, J., Woolven, S., Whidden, E. M., Gray, B., & Williams, C. A. (1992). Angelman syndrome: clinical profile. *Journal of child neurology*, 7(3), 270-280. doi:10.1177/088307389200700307