HAL
open science

Relation génotype-phénotype dans le développement précoce du syndrome d'Angelman, étude sur 118 cas

Delphine Gaudin

To cite this version:

Delphine Gaudin. Relation génotype-phénotype dans le développement précoce du syndrome d'Angelman, étude sur 118 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02363092

HAL Id: dumas-02363092

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02363092v1

Submitted on 14 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Relation génotype-phénotype dans le développement précoce du syndrome d'Angelman, étude sur 118 cas

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 24 Juin 2019

Par Madame Delphine GAUDIN

Née le 30 juin 1984 à Lyon 04eme (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MILH Mathieu	**Président**
Madame le Professeur CHABROL Brigitte	**Assesseur**
Monsieur le Professeur CHAMBOST Hervé	**Assesseur**
Madame le Professeur MONCLA Anne	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Relation génotype-phénotype dans le développement précoce du syndrome d'Angelman, étude sur 118 cas

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 24 Juin 2019

Par Madame Delphine GAUDIN

Née le 30 juin 1984 à Lyon 04eme (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MILH Mathieu	**Président**
Madame le Professeur CHABROL Brigitte	**Assesseur**
Monsieur le Professeur CHAMBOST Hervé	**Assesseur**
Madame le Professeur MONCLA Anne	**Assesseur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine :** Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique :** Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation :** Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières :** Sébastien COLSON

Assesseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI
Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

Mis à jour 01/01/2019

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain

MM FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom
BOUBLI Léon
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MATONTI Frédéric Disponibilité
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (disponibilité)
AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (dispo oct 2018)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RESSEGUIER Noémie
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité
REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)
BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à dire toute ma reconnaissance au Pr Milh, directeur de cette thèse de pédiatrie, pour la confiance accordée dans l'élaboration du travail, pour sa guidance malgré la distance, pour m'avoir proposé de travailler sur la base d'un questionnaire aux parents d'enfants atteints du syndrome d'Angelman, car ce recueil m'a permis d'aborder la problématique neuro-développementale du syndrome d'Angelman sous un angle clinique passionnant et m'a plongée dans de vastes interrogations physiopathologiques. Merci enfin pour le soutien et la réassurance qu'il m'a témoignés à l'heure des dernières relectures.

Je tiens également à dire toute ma gratitude au Pr Chabrol pour avoir accueilli mon projet de thèse à l'initiative avec une très grande bienveillance, pour m'avoir soutenue pour la reprise de mon internat, la confiance accordée a été un moteur puissant pour engager ma formation vers la neuro-pédiatrie.

Ensuite mes remerciements vont très chaleureusement au Pr Chambost pour sa bienveillance à mon égard pour finaliser mon cursus, pour son écoute et son soutien, pour m'avoir permis de participer à la fin de mon internat au programme d'intervention précoce sur le modèle de Denver pour la stimulation d'enfants avec des troubles neuro-développementaux au CHU de Brest, expérience qui m'a beaucoup apportée cliniquement et pour l'élaboration de mon travail de thèse.

Je tiens enfin à remercier le Pr Moncla pour l'intérêt témoigné et sa disponibilité pour participer à mon jury de thèse.

Je dédie cette thèse à mes enfants chéris, Maxime, Jules et Antoine. Puissiez-vous comprendre que l'amour est le moteur le plus puissant d'entre tous pour vous réaliser.

Maxime, si l'écrit de cette thèse ne fera peut-être aucun sens pour toi, sache que je ne cesserai jamais de vouloir mieux te comprendre et mieux t'aider. Merci mon petit bonhomme pour ton ravissant sourire, pour ta détermination et ta résilience, merci surtout de me faire comprendre lorsque, par chance, certaines de mes trouvailles t'apportent un peu de confort ou de réconfort et merci de me pardonner si facilement les essais malheureux et les incompréhensions. Tu possèdes la capacité la plus importante pour vivre une existence heureuse : la capacité à aimer et être aimé. Reste fort dans les épreuves et sois toi-même.

Antoine, Jules, de votre émerveillement à la vie et de votre nature spontanément ouverte à tous les possibles, j'ai tiré les plus grands enseignements.

Vous observer grandir tous les trois est l'expérience la plus enrichissante, la plus émouvante et la plus vitalisante qu'il m'ait été donné de vivre. Puissiez-vous continuer de considérer la différence comme une richesse inestimable et une opportunité sans cesse renouvelée de laisser s'exprimer votre créativité !

Avec tout mon amour.

Merci infiniment au Dr Sylviane Peudenier et Dr Jéremie Lefranc pour m'avoir remis le pied à l'étrier, pour leur confiance et nombreux enseignements, passés et futurs.

Merci du fond du cœur au Dr Nathalie Lavenne-Collot pour les lectures et relectures, pour les conseils avisés et pour avoir partagé un peu de son immense culture des troubles du comportement et du spectre autistique, merci enfin pour son soutien amical ces derniers mois !

Merci au Pr Sylvain Brochard pour m'avoir encouragée à focaliser ma problématique de travail, pour m'avoir incitée à la synthèse, pour les conseils statistiques et merci pour sa guidance vers une pratique résolument tournée vers le développement et l'autonomie d'enfants rencontrant de grands défis.

Mille mercis au Dr Laetitia Houx de me former au pas à pas, de m'avoir encouragée à exploiter d'abord les données concernant les trajectoires développementales des enfants atteints du syndrome d'Angelman au cours de cette réunion recherche mémorable, merci de ton intérêt. Ton engagement est une véritable source d'inspiration. Merci au Dr Christelle Pons également pour m'avoir fait partager ses écrits et montré la voie. Merci à M. Mathieu Lempereur et M. Rodolphe Bailly également pour leurs conseils.

Merci aux Dr Adélaïde Brosseau-Beauvir et Dr Elise Sacaze de m'avoir permis d'assister à vos consultations et de continuer de me former au quotidien avec patience !

Merci à Mme Virginie Scotet pour son aide sur les questions statistiques et à Mme Amandine Dubois pour ses conseils en méthodologie. Merci à Mme Gaëlle Friocourt pour son soutien.

Merci à Mme Camille Mallegol et Mme Céline Degrez pour votre intérêt et pour vos enseignements. Merci à Mme Stéphanie Deroulez, à Mme Katell Rouault et Mme Lucie Le Calvez pour m'avoir transmis un peu de vos connaissances sur la sensorialité et le développement de l'enfant.

Merci à Marie-Noëlle Creac'h pour son écoute exceptionnelle et sa compréhension de la relation mère-enfant, merci de m'avoir fait partager un peu de ta culture, merci de m'avoir expliqué le travail que tu mènes avec les familles et merci de m'avoir révélé l'importance du soin porté au corps du bébé, mais aussi aux corps et aux souvenirs de ses parents.

Merci à ma très grande amie le Dr Elodie Elkaim pour ce semestre en réanimation partagé, pour son amitié par-delà la distance et le temps, pour m'avoir aidée à initier mes recherches bibliographiques de thèse. Merci pour tes conseils et pour ton humour qui brise tous les murs et toutes les barrières.

Merci au Dr Emmanuelle Bosdure et au Dr Violaine Bresson pour le semestre passé avec vous en pédiatre générale qui a marqué la pierre angulaire de mon internat et au cours duquel j'ai tant appris. Merci au Dr Ania Carsin, alors ma co-interne pour les bons moments passés ensemble et pour ta bienveillance naturelle.

Merci encore au Dr Valérie Bremond, au Dr Aurélie Boutin et au Dr Emilie Moreau pour ce semestre mémorable aux urgences. Merci à Sophie Miramont pour l'amitié tissée alors et pour ton soutien un peu plus tard dans les épreuves.

Merci à Sophie Pailhous pour les rigolades et discussions tintées de ton accent chantant pendant ce semestre passé ensemble en radio-pédiatrie.

Merci au Dr Christian Burle d'avoir été présent pour Maxime et merci de nous avoir laissé faire le chemin à notre manière et à notre rythme.

Merci à Lara Hermann, présidente de l'AFSA et amie très chère pour son soutien infaillible pendant la réalisation de ce travail, merci de m'avoir consacré un peu de ton temps précieux, notre rencontre est de celles qui changent une vie, merci de l'énergie que tu mets dans ce que tu fais.

Merci à Nicolas Viens et Denise Laporte, vice-présidents de l'AFSA pour leur soutien passé et pour leur confiance.

Merci à tous les parents d'enfants et d'adultes atteints du syndrome d'Angelman memebres de l'AFSA pour leur intérêt et pour leur réactivité pour participer au recueil d'informations. Je voudrais vous dire mon immense respect et admiration pour votre solidarité, pour votre créativité et pour votre sensibilité à l'égard des difficultés rencontrées par vos enfants.

Merci à Sybille Kraft-Bellamy pour sa disponibilité, ses conseils et sa guidance malgré le décalage horaire.

Merci à Mathilde Suc-Mella pour ses enseignements en matière de communication alternative, pour sa motivation, pour ses conseils et pour le savoir accumulé et partagé avec tant de générosité.

Merci à Sophie Brégeon pour nos conversations et nos échanges si riches, pour ses observations toujours très précises et pour les questions soulevées.

Merci à Nadine Franssens pour ses enseignements, sa motivation, sa rigueur en même temps que sa créativité. Merci pour votre soutien.

Enfin merci à Pauline Berthou, pour sa qualité d'écoute, l'intérêt porté et les l'élaborations faites jour après jour sur le développement sensoriel et moteur.

Merci à Xavier Lemoine pour son investissement et les voyages partagés à Paris et en Italie pour se former au PROMPT.

A Sébastien je voudrais dire ma gratitude d'avoir tenu la barre dans la tempête, puis d'avoir maintenu le cap pendant que je plongeais dans les profondeurs de la génétique et des neurosciences à la recherche de compréhension sur le syndrome d'Angelman. Merci de garder ta force tranquille et ton calme quand la mer se durcit et merci d'avoir toujours pensé que je pouvais remonter le courant jusqu'à la médecine… Merci d'agir en tout avec sagacité et bienveillance.

Merci à mes deux parents pour leur aide et leur soutien indéfectibles, pour leur patience et pour leur promptitude à réserver un billet d'avion pour venir me prêter main forte ! Merci à vous deux pour le savant mélange d'esprit cartésien et de fantaisie que vous incarnez.

Merci, mille fois merci à Agnès, complice de tous les projets farfelus, des traductions de dernière minute, merci pour ton calme, ton esprit concis, ton soutien, tes conseils et épisodes improbables de la fouine, enfin merci pour l'ouverture à de nouveaux possibles que Chritoph et toi insufflez régulièrement chez nous.

Merci, à Rémi et Agathe pour leur aide et leur soutien, les opérations go/no go aux urgences, les soirées pyjamas improvisées et les parties de chasse au T-Rex avec les enfants pendant que je m'isolais pour travailler. Merci à Raphaël pour tes messages toujours pleins d'enthousiasme, pour être présent par-delà la distance, pour accepter les uns et les autres tels qu'ils sont, simplement.

Je voudrais également adresser une pensée à Jean-Baptiste que j'ai tant aimé et qui demeure dans mon cœur et mes pensées, j'aurais aimé te faire partager quelques étapes du voyage qu'a été la fin de mon internat et mon travail de thèse.

Merci à mes grand-parents Babette et Yvon, chez qui les révisions du temps de l'externat avaient un gout de lapsang souchong et la chaleur d'un plaid en laine d'Alpaga… Merci Babette de m'avoir transmis un peu de ta force et de ta détermination. Merci Yvon pour ta générosité et ta bienveillance inaltérable.

Merci à Pascale et Christian pour leur intérêt, merci à Thomas et Elise pour leur gentillesse et leur générosité.

Merci à Agnès et Philippe pour les week-ends fruits de mer et baby-sitting, pour votre aide et votre soutien, vos encouragements à poursuivre mes études… !

Merci à Anjalie Schlaeppi pour son aide si précieuse à plusieurs reprises depuis Madison, merci pour ta disponibilité et ton grand cœur.

Merci à Delphine et Damien Le Guyader pour leur amitié de longue date, pour être présents quoi qu'il arrive, merci pour ces moments de détente partagés et pour tes encouragements Delphine à venir à bout de ce travail !

Merci à Anne-Laure Perrin pour son amitié qui traverse les décennies, pour son entrain toujours égal depuis nos parties de marelle. Merci pour tes visites-éclair si rafraichissantes quand le temps était au catapultage de purée sur mon ébauche de questionnaire… Merci pour m'avoir incitée alors à la patience et avoir saisi le côté comique de la situation !

Merci à Julie et François-Eudes Laurent également pour leur amitié et leur soutien, dans les projets un peu fous.

Merci à Xavier Roi pour son amitié fidèle depuis nos années-lycée, pour ton cœur en or et ton optimisme.

Enfin, je voudrais remercier très chaleureusement et du fond de mon cœur Dominique et Joanne Thouret sans qui je n'aurais pas pu faire ce chemin.

Et pour terminer, je souhaite témoigner à Hélène Delarche, très chère amie et guide, ma profonde gratitude pour son accompagnement, pour son écoute et sa sensibilité incroyable.

SOMMAIRE

Introduction.....2

Méthodes.....7
Participants.....7
Matériel.....7
Procédure de passation.....8
Analyses statistiques.....8

Résultats.....9
Echantillon…....9
Sous-types génétiques.....9
Age au diagnostic.....10
Développement sensori-moteur rapporté avant l'âge d'un an.....10
Motricité globale et posture.....10
Difficultés alimentaires et de l'oralité.....11
Oculo-motricité.....13
Transit.....13
Capacités attentionnelles.....13
Particularités comportementales et sensorielles.....13
Développement sensori-moteur rapporté après l'âge de 3 ans.....14
Motricité volontaire globale.....14
Motricité volontaire manuelle.....16
Motricité volontaire du chef et oro-faciale.....18
Particularités comportementales et sensorielles.....21
Compétences de communication réceptive.....24
Compétences de communication expressive alternative.....24
Compétences d'apprentissage et d'imitation.....26
Perturbations du sommeil.....28
Complications orthopédiques.....29
Epilepsie.....29
Âge au diagnostic.....29
Types de crise.....30

Discussion.....31

Conclusion.....41

Annexes.....42
Annexe 1.....42
Annexe 2.....43
Annexe 3.....44
Annexe 4.....44
Annexe 5.....45
Annexe 6.....45

Bibliographie.....46

Introduction

Le syndrome d'Angelman est un syndrome neuro-génétique rare (prévalence estimée entre 1/10 000 et 1/25 000 naissances) (32,40), sans différence liée au sexe, due à l'absence d'expression ou de fonction de l'enzyme ubiquitine ligase de type E3A (UBE3A), pouvant résulter de 4 mécanismes génétiques différents (25,30) : duplication paternelle du chromosome 15 (2-7%), erreur d'empreinte (3-7%), mutation du gène codant pour l'ubiquitine ligase E3A (10-12%) ou délétion de la région 15q11.2-15q13.1 sur le chromosome hérité de la mère (68-74%), (4, 5, 8, 9, 28, 48, 58). Ont été différenciés six principaux breakpoints dans la région 15q11.2-15q13 (voir figure 1) réalisant des délétions de tailles différentes. Les délétions de classe I (5,9-Mb) et de classe II (5,0-Mb) représentent respectivement 40 et 50% des formes par délétion et diffèrent uniquement par le breakpoint centromérique (9). Toutes les formes de syndrome d'Angelman par délétion comportent ainsi une délétion du gène UBE3A, d'expression mono-allélique dans les neurones, mais également trois gènes codant pour les sous-unités béta-3, alpha-5 et gamma-3 des récepteurs GABA de type A (respectivement les gènes GABRB3, GABRA5 et GABRG3), d'expression bi-allélique dans les neurones. La participation de la délétion de ces gènes à l'expression phénotypique plus sévère des formes par délétion a déjà été soulevée, notamment quant à l'épilepsie propre à ce syndrome (3,43).

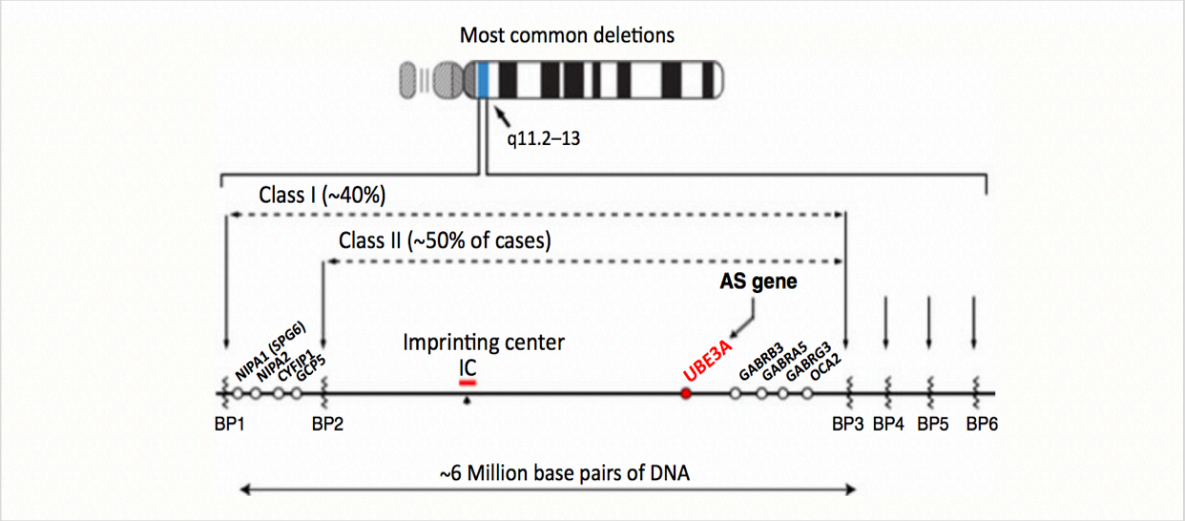

Figure 1. Principaux breakpoints identifiés dans les délétions du syndrome d'Angelman, figure issue de l'étude de Peters en 2012 (39)

Le syndrome d'Angelman se traduit en effet par une déficience intellectuelle, une atteinte du langage sévère et prédominante sur le langage oral expressif (16), des troubles du mouvement (ataxie, tremblements, troubles de coordination et troubles de la programmation motrice) (3, 48) et une épilepsie sévère débutant généralement vers 3 ans, incluant diverses manifestations épileptiques, les plus fréquentes étant les absences atypiques, les myoclonies et les états de mal absence (49, 50). Le syndrome d'Angelman est généralement associé à des troubles oculomoteurs (33), des troubles du sommeil, des comorbidités psychiatriques, incluant hyperactivité, anxiété, comportements stéréotypés et troubles du spectre autistique (8, 37, 58), et des particularités morphologiques. A ce jour, aucune approche thérapeutique ou rééducative n'a fait la preuve d'une efficacité significative en termes développemental, la prise en charge actuelle est symptomatique et il n'existe pas de consensus spécifique sur la prise en charge du syndrome d'Angelman en termes fonctionnels et de réadaptation.

Les critères diagnostiques du syndrome d'Angelman ont été décrits par un consensus d'experts en 1995 (56), revus en 2005 (57) et listent les caractéristiques cliniques en critères constants (100%), critères fréquents (plus de 80%) et critères associés (entre 20 et 80%) (figure 2). L'âge moyen au diagnostic est peu référencé dans la littérature, estimé entre 3 et 7 ans d'âge chronologique dans une étude publiée en 2011 (9), toutefois des signes précoces au cours des premières années de développement ont été décrits comme fréquents bien que peu spécifiques, tels que les troubles alimentaires (68%), le reflux gastro-oesophagien (71%), les comportements stéréotypés de flapping des membres supérieurs (63%), les rires faciles (60%) et les capacités d'attention réduite (92%) (4,48).

Table 1. Clinical features

A. Consistent (100%)
- Developmental delay, functionally severe.
- Movement or balance disorders, usually ataxic gait or tremulous movements of limbs. Movement disorders may be mild. May not appear as frank ataxia, but can involve forward lurching, unsteadiness, clumsiness, or quick, jerky motions.
- Behavioral uniqueness: any combination of frequent laughter/smiling; apparent happy demeanor; easily excitable personality, often with uplifted hand-flapping, or waving movements; hypermotoric behavior.
- Speech impairment, no or minimal use of words; receptive and nonverbal communication skills higher than verbal skills.

B. Frequent (more than 80%)
- Delayed, disproportionate growth in head circumference, usually resulting in microcephaly (2 S.D. of normal OFC) by age 2 years. Microcephaly is more pronounced in those with 15q11.2-q13 deletions.
- Seizures, onset usually at <3 years of age. Seizure severity usually decreases with age, but seizure disorder may last throughout adulthood.
- Abnormal EEG, with characteristic pattern described in the text; EEG abnormalities can occur in the first 2 years of age, and can precede clinical features, and are often not correlated with clinical seizure events.

C. Associated (20-80%)
- Flat occiput.
- Occipital groove.
- Protruding tongue.
- Tongue thrusting; suck/swallowing disorders.
- Feeding problems or truncal hypotonia during infancy.
- Prognathia.
- Wide mouth, wide-spaced teeth.
- Frequent drooling.
- Excessive chewing/mouthing behaviors.
- Strabismus.
- Hypopigmented skin, light hair and eye color compared with family members, observed only in deletion cases.
- Hyperactive, lower-extremity, deep tendon reflexes.
- Uplifted, flexed arm position, especially during ambulation.
- Wide-based gait with pronated or valgus-positioned ankles.
- Increased sensitivity to heat.
- Abnormal sleep-wake cycles and diminished need for sleep.
- Attraction to or fascination with water; fascination with crinkly items such as certain papers and plastics.
- Abnormal food-related behaviors.
- Obesity (in the older child).
- Scoliosis.
- Constipation.

Abbreviations:
EEG = Electroencephalogram
OFC = Occipitofrontal circumference
S.D. = Standard deviation
(from Williams et al., 2006 [9])

Figure 2. Critères diagnostiques établis par consensus d'experts en 2005, issus de la publication de Williams et al. en 2006 (57)

L'histoire naturelle de la maladie a été décrite avec une trajectoire développementale plafonnée entre 24 et 30 mois d'âge développemental (37, 18), sans réduction de l'espérance de vie. A l'âge adulte toutefois, des complications orthopédiques ont été fréquemment décrites (47).

Si la description de la maladie fait donc consensus quant aux critères diagnostiques et pronostiques, peu d'études prospectives ont décrit la relation génotype-phénotype en termes développementaux et fonctionnels. Toutefois, les travaux de Gentile en 2010 (16), portant sur 92 sujets âgés de 5 mois à 5 ans, posent les bases d'une définition phénotypique du syndrome d'Angelman selon la sous-classe génétique, au moyen d'évaluations développementales prospectives standardisées par des échelles de développement telles que l'échelle de Bayley de développement du nourrisson (Bayley scales of Infant and Toddler Development – third edition BSID-III) et l'échelle d'évaluation du comportement socio-adaptatif de Vineland (VABS-II). Cette étude met en évidence dans la présentation comportementale autant que dans le développement moteur et langagier une sévérité plus prononcée dans les cas de syndrome d'Angelman par délétion maternelle de la région 15q11.2-13.1 en comparaison des autres formes génétiques, indifféremment de leur sous-type génétique.

Par ailleurs, pris séparément, d'autres travaux ont décrit la sévérité du syndrome d'Angelman par délétion comparée aux autres sous-types génétiques concernant les troubles du mouvement, l'atteinte du langage ou les particularités comportementales (14, 28, 34, 52, pour synthèse voir 55). En outre, il a été montré une corrélation, au cours d'une étude prospective chez 19 enfants atteints du syndrome d'Angelman âgés de 5 mois à 10 ans, entre la sévérité des troubles associés du spectre autistique et les compétences sociales, langagières et cognitives des patients selon la forme génétique, délétion ou autres (37). Cette étude questionne sur l'aspect neuro-développemental du syndrome d'Angelman et la participation de troubles du traitement de l'information sensorielle à la pathogénèse, comme cela est évoqué dans les troubles du spectre autistique. L'étude prospective de Walz en 2006 (53), réalisée sur questionnaire parental de Dunn recensant 340 participants atteints du syndrome d'Angelman, démontrait des particularités du traitement sensoriel, notamment vestibulaire et tactile, et a ainsi fait émerger un questionnement sur le neuro-développement dans ce syndrome dans une dimension davantage sensori-motrice que motrice. Suivant une approche globale du développement, l'étude publiée par Peters en 2012 (39) portant sur 17 enfants n'a pas mis en lumière de différence significative en termes cognitifs ou de

comportements adaptatifs, excepté dans les habiletés sociales, entre les enfants atteints de syndrome d'Angelman par délétion de classe I et ceux avec délétion de classe II ; en particulier, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant les comportements de recherche sensorielle.

La problématique soulevée par ces différents travaux d'une corrélation génotype-phénotype dans le développement moteur, cognitif, langagier et des interactions interroge donc également sur les particularités comportementales et sensorielles propres à ce syndrome. Dans l'hypothèse d'une perturbation neuro-fonctionnelle GABAergique surajoutée dans la physiopathologie des cas de syndrome d'Angelman par délétion maternelle, qui constitue le mécanisme génétique majoritaire, l'objectif primaire de l'étude était d'étudier l'existence d'un lien entre les particularités sensori-motrices précoces du syndrome d'Angelman et le génotype en comparant les sujets porteurs de délétion maternelle et ceux porteurs d'autres sous-types regroupant duplication paternelle, mutation du gène UBE3A et erreur d'empreinte. L'objectif secondaire était de décrire la trajectoire développementale motrice, comportementale et langagière en considération du génotype.

Une meilleure connaissance épidémiologique du syndrome au travers de trajectoires développementales selon le type d'anomalie génétique sous-jacente, dès un stade précoce et mesurées dans une large population de sujets atteints du syndrome d'Angelman pourrait fournir des éléments pour l'orientation diagnostique précoce, fournir des informations pronostiques aux soignants et accompagnants d'enfants atteints de ce syndrome, et en outre, constituer le pré-requis pour les recherches futures visant à mesurer les effets de nouvelles interventions thérapeutiques et de réadaptation.

Méthodes

Participants

Approximativement 500 familles d'enfants et d'adultes atteints du syndrome d'Angelman ont été contactées par le biais de l'Association Française du Syndrome d'Angelman (AFSA) et sollicitées pour répondre à un questionnaire portant sur le développement au cours des premières années de développement, l'accent ayant été mis sur la première année et les acquisitions motrices des sujets âgés de plus de 3 ans, puisque le plateau développemental décrit dans la littérature se situe vers 30 mois.

Le questionnaire était dédié aux parents d'enfants et d'adultes atteints ayant eu un diagnostic génétique de certitude. Le critère d'exclusion principal était donc l'absence de diagnostic génétique de certitude réalisé au moyen d'une prise de sang et d'une recherche génétique spécifique.

Matériel

Le questionnaire est inspiré des études descriptives de la symptomatologie du syndrome d'Angelman, du dernier consensus sur les critères diagnostiques du syndrome (57) et de la description de la relation génotype-phénotype par les travaux sus-cités (28, 34, 37, 50, 54). L'évaluation des aspects neuro-développementaux moteurs et comportementaux est inspirée de certains items du questionnaire parental de l'échelle d'évaluation du comportement socio-adaptatif de Vineland (VABS-II). L'évaluation des comportements d'origine sensorielle est également inspirée du questionnaire du profil sensoriel de Dunn.

Le questionnaire explore d'abord l'âge au diagnostic, le sous-type d'anomalie génétique, puis interroge la première année de développement, notamment l'existence de troubles du mouvement et posturaux, de troubles de l'oralité, de troubles oculomoteurs, de troubles du transit, la capacité d'attention perçue par les parents et enfin les particularités comportementales et sensorielles.

Ensuite, le questionnaire s'intéresse, pour les sujets âgés de plus de 3 ans, aux âges d'acquisition des principales compétences de motricité volontaire, aux particularités comportementales, à l'existence de troubles de l'oralité, aux compétences de communication, à l'existence de troubles du sommeil, de complications orthopédiques et l'âge auquel elles ont été diagnostiquées, puis à l'existence d'une épilepsie en particulier l'âge de survenue de la crise inaugurale et les types de crises présentés par les sujets.

Procédure de passation

Le questionnaire a été transmis par mail aux parents par le biais de l'AFSA, la participation était libre, volontaire et anonyme. Les participants ont été informés du sujet d'étude et de la conservation de l'anonymat. La durée de passation du questionnaire était d'environ 30 minutes.

Analyses statistiques

L'analyse des variables qualitatives pour le développement sensori-moteur précoce avant 1 an, puis après l'âge de 3 ans, a été faite au moyen du logiciel BiostaTGV, par comparaison de variables qualitatives selon un test de Khi-2. Lorsque les conditions de validité n'étaient pas remplies, une correction de Yates ou un test de Fisher ont été appliqués. La comparaison d'âges moyens a été réalisée au moyen d'un test de Student. Les analyses statistiques ont un seuil de significativité fixé à 5%.

Résultats

Échantillon

118 parents d'enfants et adultes atteints du syndrome d'Angelman ont répondu au questionnaire, tous avaient un diagnostic génétique confirmé biologiquement. Approximativement 55% de l'échantillon était de sexe masculin. 44 sujets étaient âgés de plus de 18 ans, 18 étaient âgés de 3 à 6 ans, 28 de 6 à12 ans et 24 de 12 à18 ans.

Sous-types génétiques

Le groupe avec syndrome d'Angelman par délétion comptait 74 sujets, celui réunissant les sujets porteurs de syndrome d'Angelman par duplication paternelle, mutation du gène UBE3A et erreur d'empreinte comptait 37 sujets. 7 sujets avaient eu un diagnostic confirmé biologiquement mais le sous-type génétique n'était pas connu des parents. La prévalence de chaque sous-type génétique dans l'échantillon était cohérente avec les descriptions antérieures de la littérature, avec une nette majorité de sujets atteints de syndrome d'Angelman par délétion (66,7%). La figure 3 résume les principales caractéristiques de l'échantillon.

Anomalies génétiques	*Effectif total*		*Effectif par tranches d'âges (années)*			
	n	*%*	*3-6*	*6-12*	*12-18*	*>18*
Délétion maternelle	74	66,7	11	15	15	30
Mutation UBE3A	12	10,8				
Erreur d'empreinte	9	8,1	6	11	6	13
Duplication paternelle	16	14,4				

Figure 3. Caractéristiques de l'échantillon

Âge au diagnostic *(Annexe 1)*

Le sous-type génétique étant pris en considération, 71,6% des sujets porteurs de syndrome d'Angelman par délétion maternelle étaient diagnostiqués avant l'âge de 2 ans, contre 38,2% des sujets porteurs des autres anomalies génétiques, cette différence étant significative (p=0.0002).

De manière également significative (p=0.0063), 90,5% des parents de sujets porteurs de syndrome d'Angelman par délétion rapportaient une inquiétude pour le développement de leur enfant dès la première année, contre 70,3% des parents de sujets porteurs des autres sous-types génétiques. De manière corrélée bien que moins fréquente, une différence significative (p=0.0275) entre les groupes en considération du sous-type génétique était également rapportée quant à la préoccupation du médecin suivant l'enfant au cours de sa première année chez 45,9% des sujets avec délétion maternelle et 24,3% des sujets porteurs d'autres anomalies génétiques.

Les diagnostics génétiques de certitude réalisés tardivement après l'âge de trois ans concernent pour leur part 21,2% des sujets. L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de différence significative (p=0.3039) entre les sujets porteurs de délétion et ceux porteurs des autres sous-types génétiques.

Développement sensori-moteur rapporté avant l'âge d'un an *(Annexe 1)*

- *Motricité globale et posture*

Les mouvements incessants et désordonnés étaient rapportés fréquemment, c'est-à-dire chez 66% des sujets atteints du syndrome d'Angelman au cours de la première année, respectivement 74,2% des sujets avec délétion maternelle et 54,5% des sujets avec les autres sous-types génétiques. Cette différence entre les sous-types génétiques n'atteignait toutefois pas le seuil de significativité (p=0.0518). Au cours des trois premiers mois, cette agitation motrice était

également décrite chez 33,3% des sujets, sans différence significative entre les deux groupes (p=0.1451).

Des anomalies de la posture au cours de la première année étaient également fréquemment décrites. Une persistance du réflexe archaïque de grasping palmo-plantaire était rapportée avec une différence significative entre les groupes (p=0.0160), chez 60,7% des sujets avec délétion maternelle et 34,4% des sujets porteurs d'autres sous-types génétiques.

Les stéréotypies motrices telles que le hands flapping et le secouement de la tête, décrites dans le phénotype comportemental du syndrome (2), étaient fréquemment rapportées dès la première année, à savoir chez 52,5% des sujets, sans différence significative entre les sous-types génétiques délétion maternelle ou non (p=0.0618).

- Difficultés alimentaires et de l'oralité

Les troubles alimentaires étaient rapportés par 86,7% des parents au cours de la première année, sans différence significative entre le groupe de sujets avec délétion maternelle et le groupe réunissant les autres sous-types génétiques (p=1.0). Parmi les troubles alimentaires et de l'oralité fréquemment retrouvés au cours de la première année, aucun n'était rapporté avec une différence significative entre le groupe de sujets avec délétion maternelle et le groupe réunissant les autres sous-types. Une proportion importante de parents rapportaient des difficultés alimentaires, prise de poids insuffisante, reflux gastro-oesophagien, difficultés de succion ou fausses routes fréquentes débutant au cours des 3 premiers mois. La figure 4 synthétise les difficultés alimentaires rapportées par les parents au cours de la première année.

De manière intéressante, les troubles alimentaires paraissent très précoces et semblent s'atténuer avec le temps, puisque 81,5% des parents rapportent des troubles alimentaires au cours des trois premiers mois sans différence significative (p=0.5199) entre le groupe de sujets avec délétion maternelle et celui réunissant les autres sous-types génétiques, et 61,2% des parents rapportent une amélioration des difficultés alimentaires au moment de la diversification, également sans différence significative entre les groupes (p=0.8437).

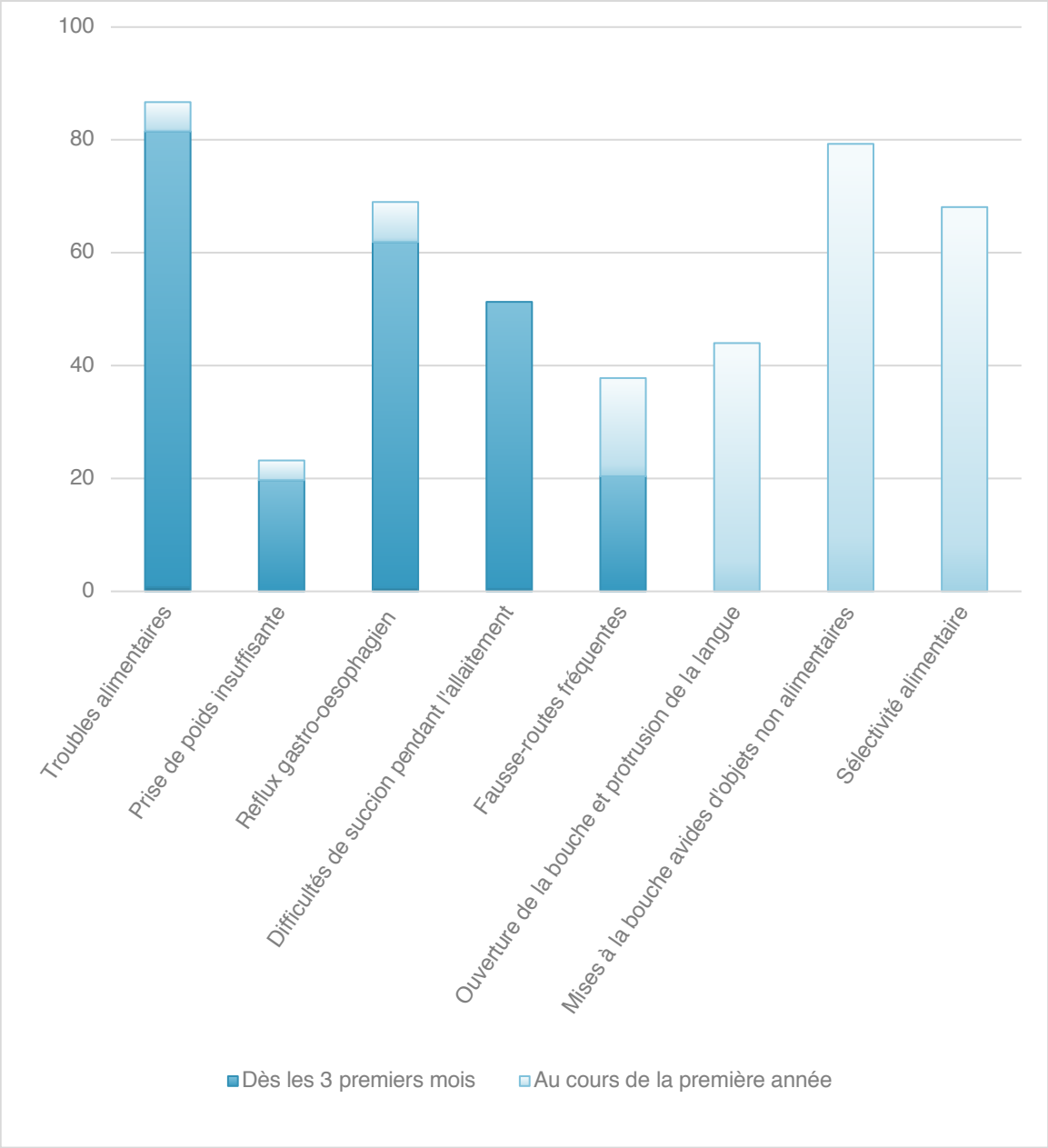

Figure 4. Proportions de sujets avec difficultés alimentaires et de l'oralité au cours de la première année

- Oculo-motricité

Un strabisme repéré par les parents était rapporté chez 67% des sujets au cours de la première année, sans différence significative entre le groupe délétion maternelle et le groupe des autres sous-types génétiques de syndrome d'Angelman (p=0.7727).

Des saccades oculaires telles que celles d'un nystagmus était rapportées moins fréquemment, c'est-à-dire dans 24,8% des cas au cours de la première année, sans différence significative entre les deux groupes (p=0.2148).

- Transit

Une constipation était retrouvée chez 55,6% des sujets au cours de la première année, sans différence significative entre les deux groupes d'anomalies génétiques (p=0.7834).

- Capacités attentionnelles

Des capacités d'attention réduites étaient rapportées par les parents dès la première année, très fréquemment, chez 76,5% des sujets, sans différence significative entre les deux groupes, délétion maternelle ou autres anomalies génétiques (p=0.6418).

- Particularités comportementales et sensorielles

Concernant les particularités comportementales du syndrome d'Angelman, le comportement excessivement joyeux et la fascination pour l'eau étaient rapportés respectivement chez 83% des sujets non-délétion et 90,3% des sujets avec délétion dès la première année, sans différence significative en considération du sous-type génétique (respectivement p=0.5699 et p=1.0).

De manière intéressante concernant le traitement thermo-algique, des comportements de recherche intense et de fascination pour les objets chauds, qui constituent l'un des critères diagnostiques, étaient rapportés chez 55,2% des sujets dès la première année, sans différence significative entre les sujets avec syndrome d'Angelman par délétion et les autres sous-types génétiques (p=0.1056). Une hypo-réactivité à la douleur au cours de la première année était fréquemment rapportée, soit chez 82,1% des sujets avec délétion maternelle et 61,1% des sujets porteurs des autres sous-types génétiques, cette différence étant statistiquement significative (p=0.0194).

Concernant le traitement de l'information auditive au cours de la première année, une indifférence au prénom était rapportée chez 36,5% des sujets et une hyper-réactivité auditive, c'est-à-dire une distractibilité par des bruits environnementaux non langagiers, chez 79% des sujets, sans différence significative entre les groupes (respectivement p=0.1187 et p=0.4497).

Étaient également rapportés de manière fréquente dès la première année des intérêts restreints (utilisation répétitive de jouets) chez 55,1% des sujets, et une anxiété intense perçue par les parents chez 36,7% des sujets, sans différence significative au regard de l'anomalie génétique pour chacune de ces deux particularités (respectivement p=0.2845 et p=0.6943).

Développement sensori-moteur rapporté chez les sujets de plus de 3 ans

- *Motricité volontaire globale* *(Annexe 2)*

Le développement moteur global des enfants atteints du syndrome d'Angelman apparaît perturbé précocement. En effet, si 97,3% des sujets acquièrent la tenue assise en autonomie, l'âge moyen d'acquisition rapporté par les parents est très décalé entre 18 et 22 mois, sans différence significative au regard du sous-type génétique (p=0.1447). Toutes les autres acquisitions motrices (marche à 4 pattes, marche libre en autonomie, pédaler, monter les escaliers en alternance, sauter à pieds-joints et faire du vélo sans roulettes) apparaissent également perturbées

avec des différences significatives pour leur acquisition entre le groupe de sujets avec délétion maternelle et celui réunissant les autres sous-types génétiques (respectivement p=0.0295, p=0.0144, p=0.0334, p=0.0198, p=0.0047 et p=0.0100).

L'âge moyen d'acquisition de la marche diffère également de manière significative entre les deux groupes (p=0.0001), 48 mois pour les cas de syndrome d'Angelman par délétion et 30 mois pour les autres sous-types génétiques. Compte tenu du décalage de l'âge d'acquisition de la marche dans le groupe avec délétion, une analyse statistique secondaire a été faite pour les sujets de plus de 6 ans quant à l'acquisition de la marche, qui a confirmé des proportions différentes et statistiquement significatives de sujets ayant acquis la marche, à savoir 55,0% des sujets de plus de 6 ans porteurs de syndrome d'Angelman par délétion et 80,0% des sujets de plus de 6 ans porteurs d'autres sous-types génétiques (p=0.0021).

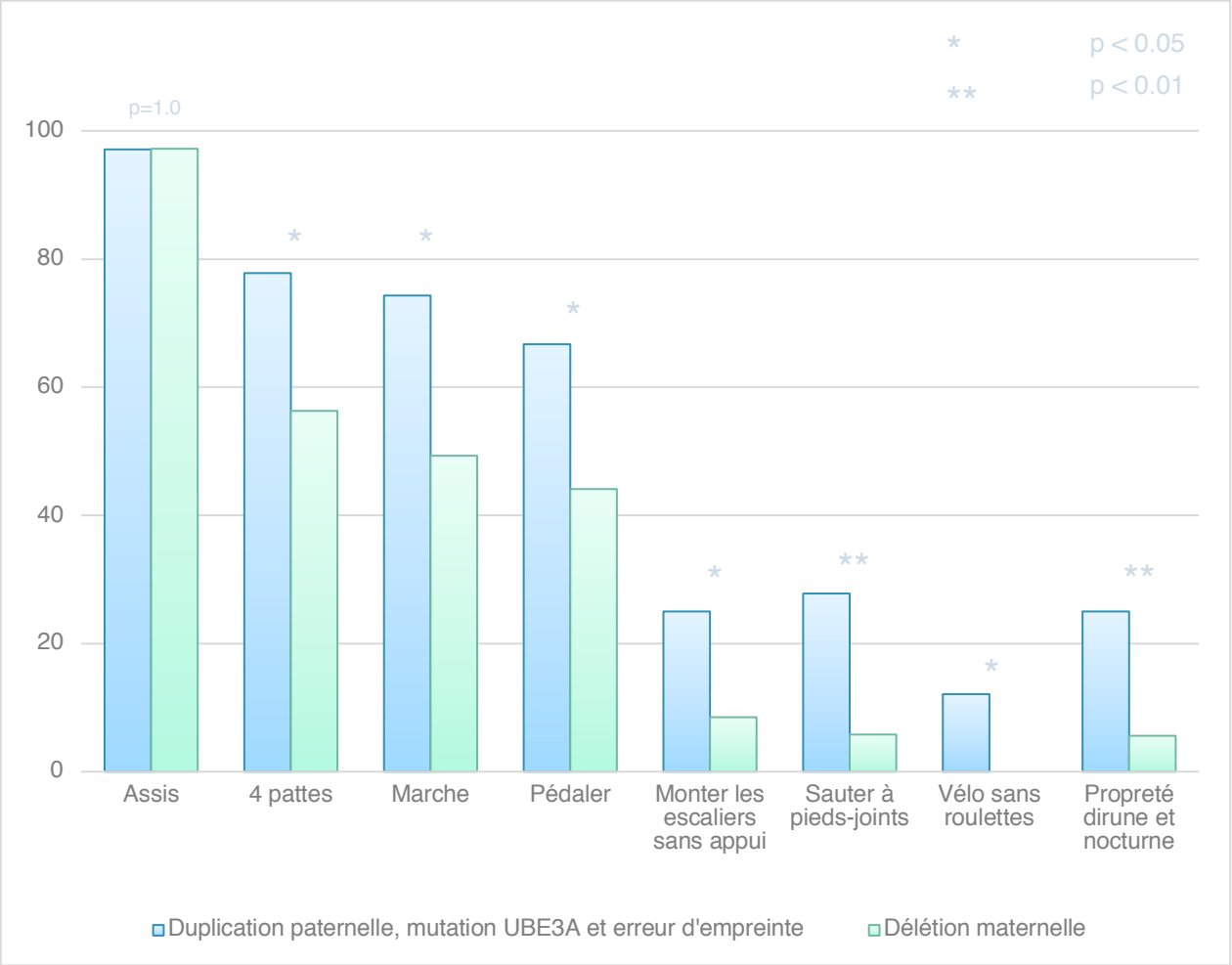

Figure 5. Comparaison des proportions de sujets de plus de 3 ans pour les *acquisitions motrices globales selon le génotype*

Enfin l'acquisition de la propreté diurne est rapportée par 56,1% des parents de sujets de plus de 3 ans, indépendamment du sous-type génétique et sans différence significative entre les groupes. En revanche, l'acquisition de la propreté nocturne est beaucoup moins fréquente, rapportée chez 5,6% des sujets avec délétion maternelle et 25% des sujets avec d'autres sous-types génétiques, cette différence étant significative (p=0.0098). La figure 5 récapitule les proportions de sujets ayant acquis les principales compétences motrices globales en considération de leur génotype.

- *Motricité volontaire manuelle* *(Annexe 2)*

Le développement de la motricité fine apparaît également très impacté, avec une différence significative selon le type d'anomalie génétique responsable du syndrome d'Angelman. En effet, une préhension globale fonctionnelle dans les actes de la vie quotidienne tels que tenir la cuillère pour manger ou tenir la brosse pour se brosser les dents est rapportée chez seulement 38,6% des sujets avec délétion maternelle et chez 72,2% des sujets avec d'autres sous-types génétiques (p=0.0010).

De manière non négligeable, de nombreux parents décrivent une préhension globale fugace et non fonctionnelle pour les actes de vie quotidienne, soit par manque d'initiative, soit car l'enfant lâche presque aussitôt l'instrument après l'initiation du mouvement. La différence entre les groupes est statistiquement significative (p=0.0018) : 44,3% des parents de sujets porteurs de délétion maternelle rapportent de telles perturbations de la motricité volontaire, contre seulement 13,9% pour les sujets porteurs d'autres sous-types génétiques.

L'acquisition de la compétence gestuelle manuelle du pointage proto-impératif est également fréquente, indépendamment de la dissociation digitale, rapportée par 69,3% des parents, sans différence significative entre les groupes selon le sous-type génétique (p=0.0607).

La figure 6 représente les proportions des principales compétences de motricité fine chez les sujets de plus de 3 ans au regard du génotype. La figure 7 représente la proportion de sujets avec une préhension globale fonctionnelle pour les actes de vie quotidienne par tranches d'âges, en considération du génotype.

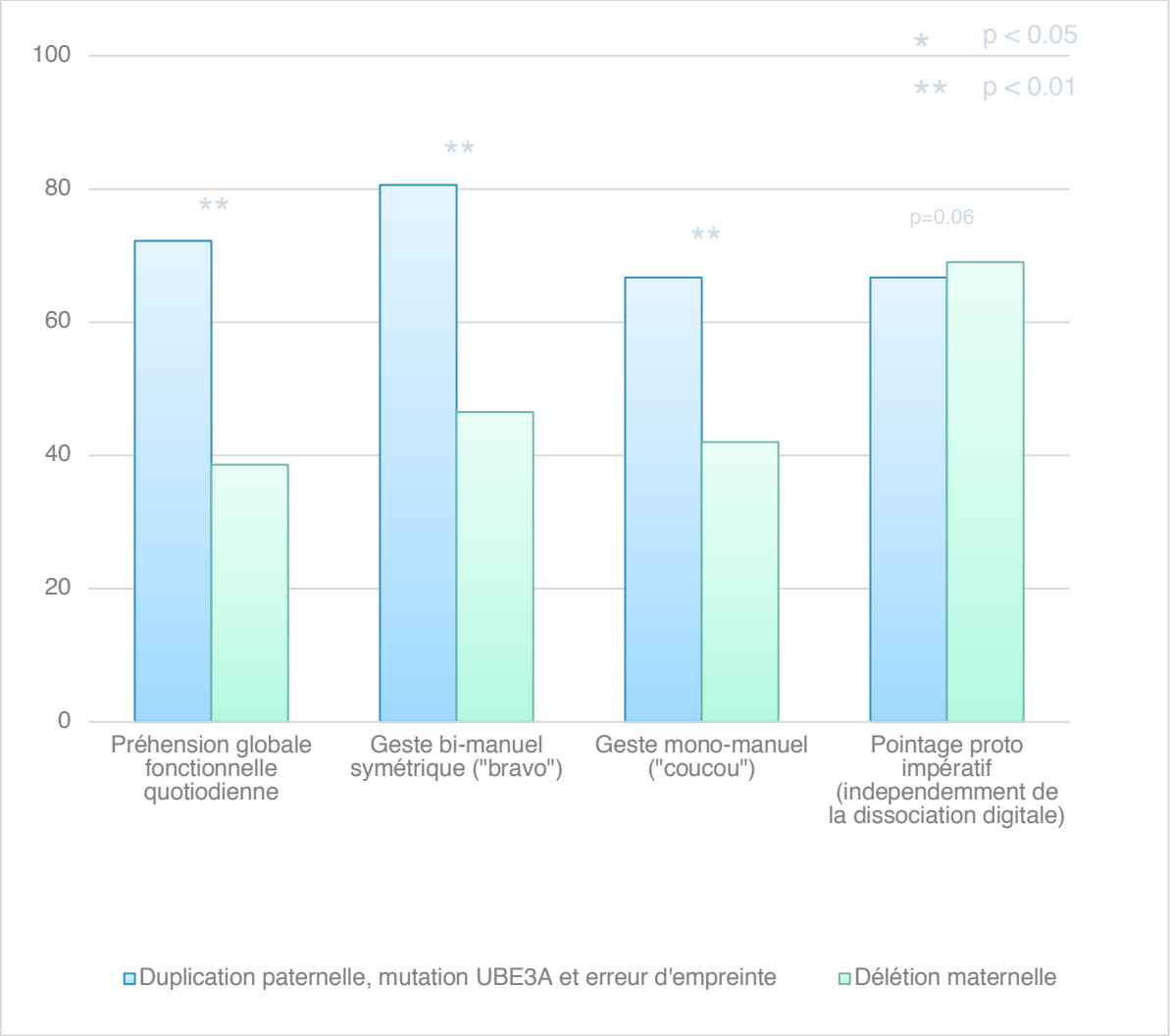

Figure 6. Comparaison des proportions de sujets de plus de 3 ans pour les acquisitions de motricité fine selon le génotype

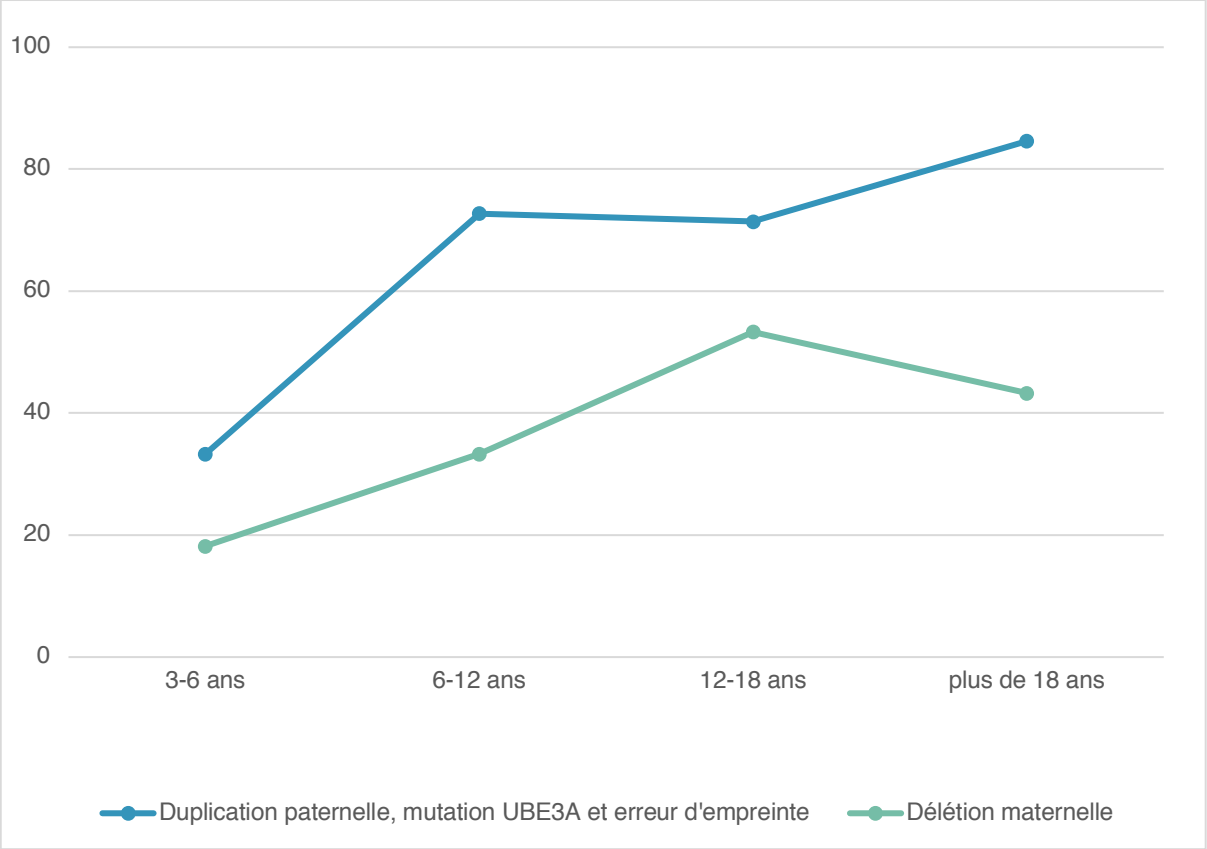

Figure 7. Proportions de sujets avec préhension globale fonctionnelle au quotidien selon le génotype pour chaque tranche d'âge

- *Motricité volontaire du chef et oro-faciale* *(Annexe 2)*

Concernant les compétences gestuelles du chef à visée de communication, l'acquisition gestuelle du « oui » et du « non » est fréquente, avec une différence significative entre les groupes (p=0.0013), puisque 45,1% des parents de sujets avec délétion maternelle rapportent cette compétence contre 77,8% des parents de sujets avec d'autres sous-types génétiques de syndrome d'Angelman. Concernant les praxies bucco-faciales, l'analyse met en évidence une différence significative pour ce qui est de la compétence de contact bi-labial pour faire un baiser, retrouvée chez 31,1% des sujets avec délétion maternelle et 54,1% des sujets sans délétion maternelle (p= 0.0192).

Concernant la coordination pour la mastication-déglutition, des fausses routes fréquentes sont rapportées chez 22,1% des sujets de plus de 3 ans, sans différence significative au regard du sous-type génétique (p=0.0654).

La figure 8 résume les proportions de sujets pour les principales acquisitions motrices du chef et de la sphère oro-faciale au regard du génotype.

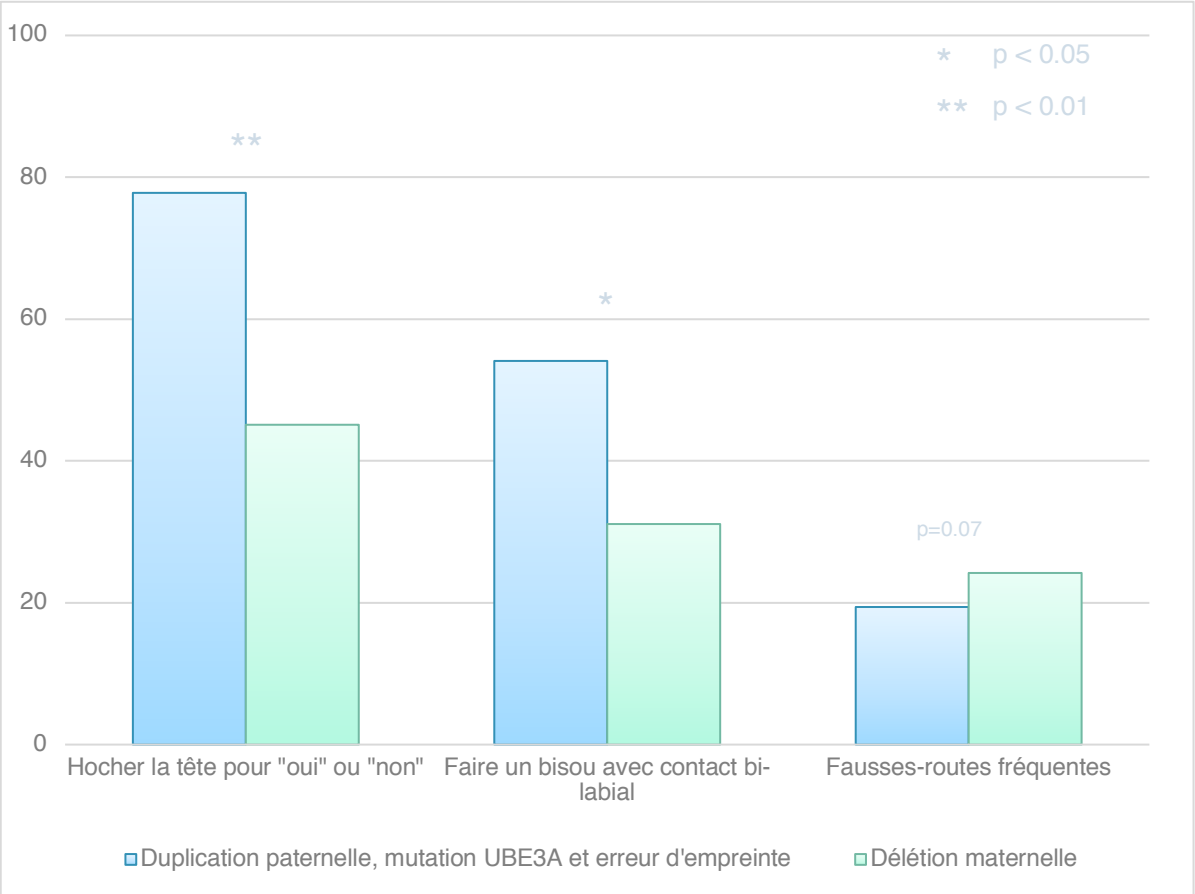

Figure 8. Comparaison des proportions de sujets de plus de 3 ans pour les acquisitions motrices du chef et de la sphère oro-faciale selon le génotype

Concernant le développement du langage oral chez les sujets de plus de 3 ans, 54,9% des sujets porteurs de syndrome d'Angelman par délétion ne parviennent à acquérir aucun mot à l'oral, contre 16,7% des sujets porteurs d'autres sous-types génétiques, la différence étant significative (p=0.0002). Les acquisitions langagières orales apparaissent plafonnées à un stade très précoce puisque la

majorité des sujets avec et sans délétion (respectivement 42,3% et 69,4%) n'acquièrent qu'entre 1 et 5 mots, et cette différence au regard du sous-type génétique entre les groupes est significative (p=0.0078). Enfin, très peu de sujets acquièrent plus de 5 mots, respectivement 2,8% des sujets porteurs de délétion et 13,9% des sujets avec d'autres sous-types génétiques, la différence entre les deux groupes étant significative (p=0.0416). La figure 9 résume les proportions de sujets ayant acquis des compétences langagières en considération du génotype.

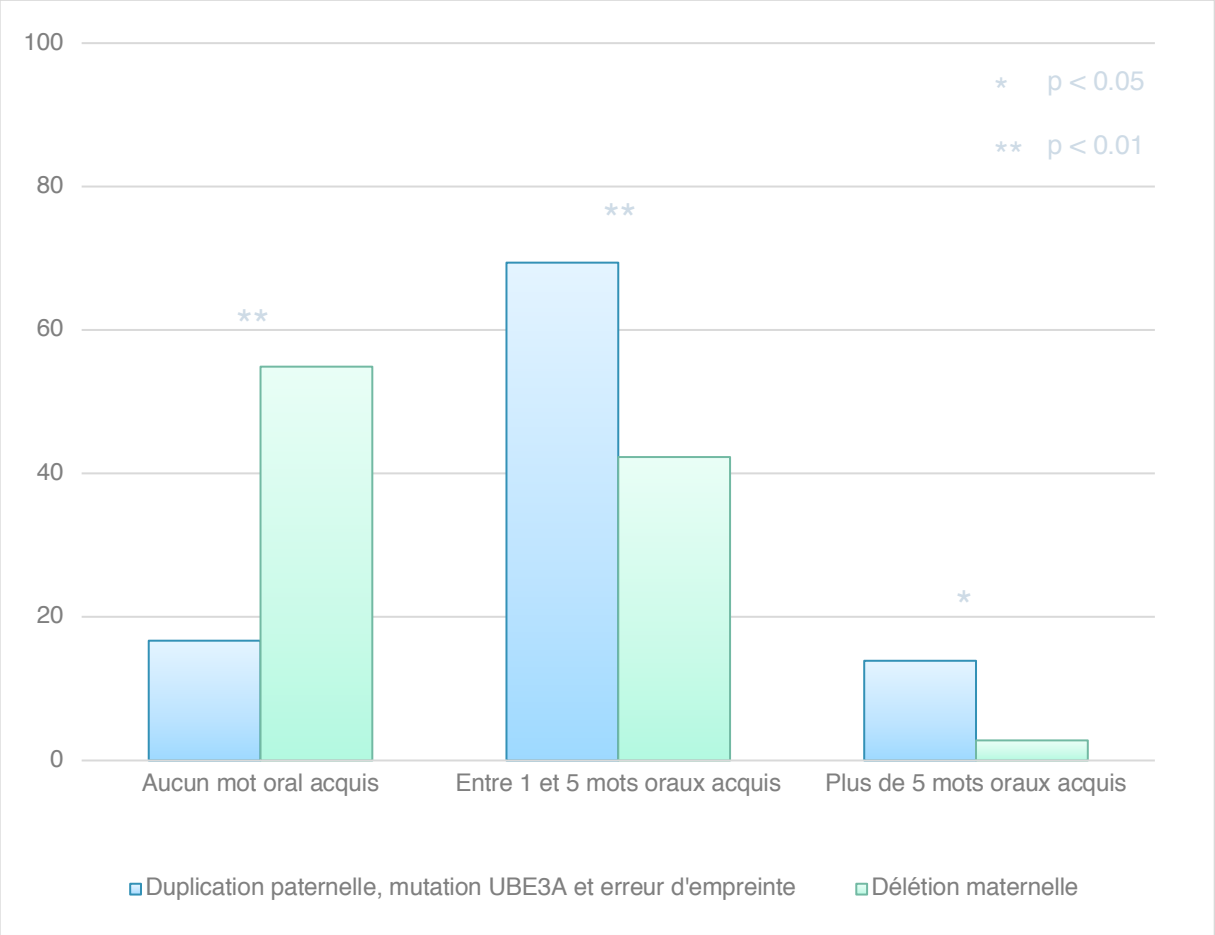

Figure 9. Comparaison des proportions de sujets de plus de 3 ans pour les acquisitions verbales selon le génotype

- Particularités comportementales et sensorielles (Annexe 3)

Troubles du comportement alimentaire

Concernant les troubles du comportement alimentaire qui constituent un critère diagnostique, une sélectivité alimentaire est rapportée après 3 ans chez 60,0% des sujets avec délétion maternelle et 36,1% des sujets avec d'autres sous-types génétiques, cette différence étant significative (p=0.0197). La figure 10 représente dans chaque tranche d'âge la proportion de sujets pour lesquels une sélectivité alimentaire a été rapportée.

Parmi les facteurs de sélectivité alimentaire recherchés (texture, couleur, catégorie d'aliments), une sélectivité basée sur la température des aliments était fréquemment rapportée, par 45,7% des parents de sujets avec délétion maternelle et 36,8% des parents de sujets avec d'autres sous-types génétiques, cette différence entre les deux groupes étant statistiquement significative (p=0.0079).

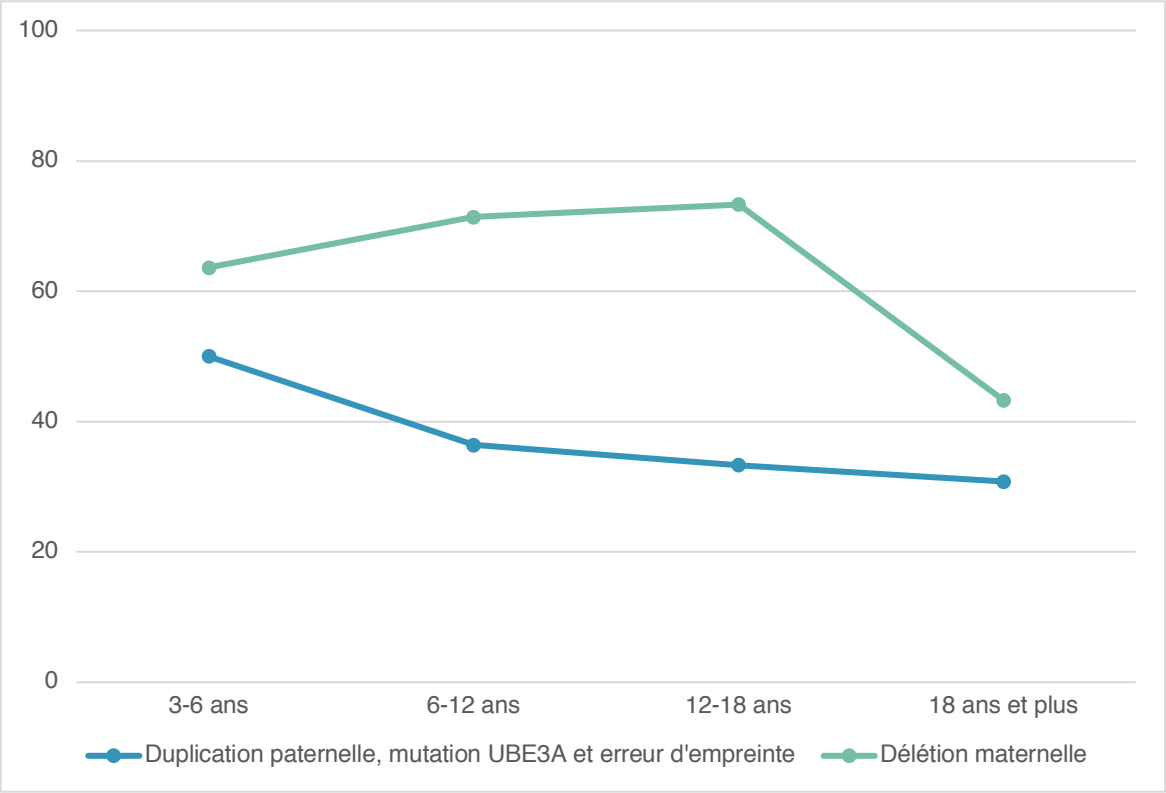

Figure 10. Proportions de sujets avec sélectivité alimentaire rapportée chez les sujets de plus de 3 ans par tranches d'âges et selon le génotype

Attention auditive

De manière fréquente, on constate au-delà de l'âge de trois ans une hyper-réactivité auditive, c'est-à-dire une distractibilité importante par des bruits environnementaux non langagiers, avec une différence significative au regard du sous-type génétique (p=0.0016), cette hyperréactivité auditive étant rapportée chez 94% des sujets avec délétion maternelle et 68,6% des sujets avec d'autres sous-types génétiques. La figure 11 représente les proportions de sujets avec des comportements rapportés d'hyperréactivité auditive aux bruits environnementaux selon le génotype et par tranche d'âge.

Après 3 ans, des comportements inadaptés à l'appel du prénom sont rapportés (le sujet rit sans regarder l'interlocuteur, tourne davantage le dos à l'interlocuteur ou se tourne vers son interlocuteur mais avec un temps de latence non négligeable) chez 18,4% des sujets, sans différence significative liée au sous-type génétique (p=0.0901).

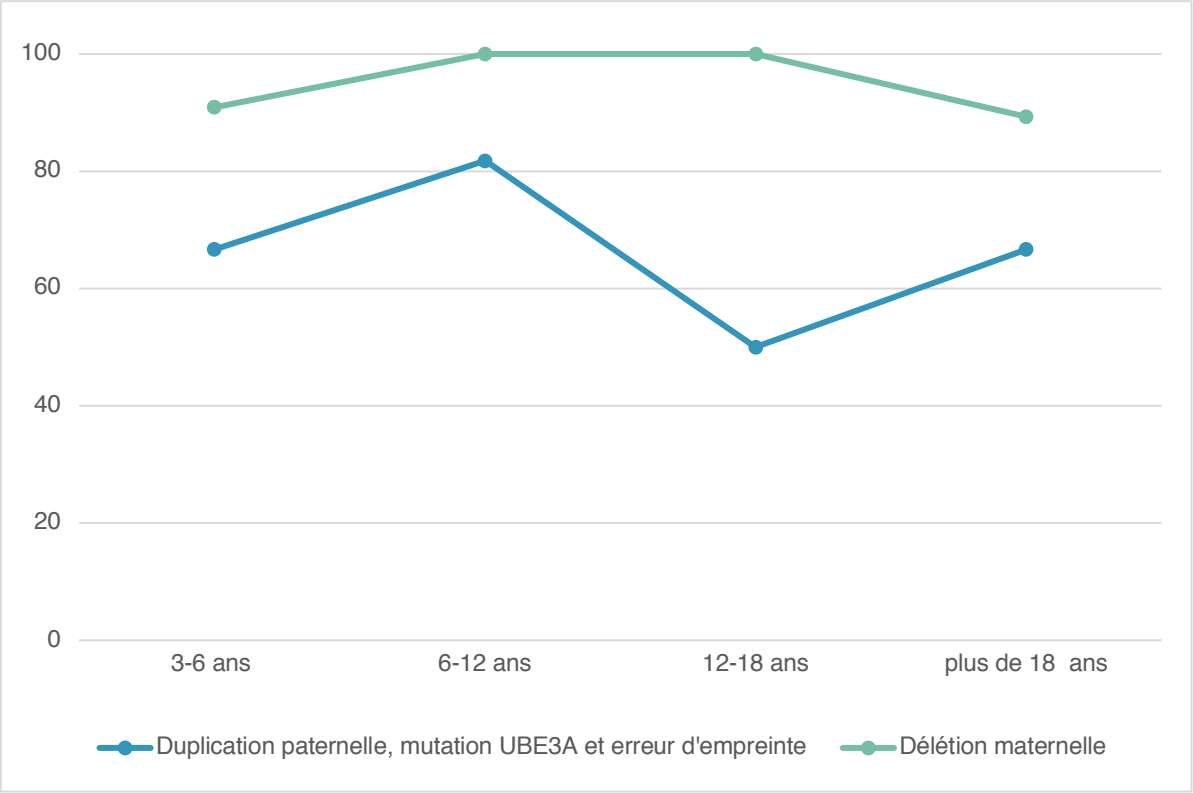

Figure 11. Proportions de sujets avec hyperréactivité auditive aux bruits environnementaux par tranches d'âges et selon le génotype

Stéréotypies motrices

Concernant les stéréotypies motrices de hands flapping et de secouement de la tête décrites dans le phénotype comportemental du syndrome, celles-ci sont rapportées fréquemment, chez 48,2% des sujets au total, sans différence en considération du sous-type génétique (p=0.1169), et dans les proportions suivantes dans chaque tranche d'âge : chez 47,1% des sujets de 3 à 6 ans, chez 57,1% des sujets de 6 à 12 ans, chez 54,2% des sujets de 12 à 18 ans et 38,6% des sujets de plus de 18 ans, indépendamment du sous-type génétique.

Comportements d'agressivité et de colères intenses

Sont rapportés de manière fréquente, chez 89,4% des sujets et indépendamment de l'âge, des troubles d'auto ou d'hétéro-agressivité où les sujets mordent ou se mordent, tapent ou se tapent la tête et le corps, pincent ou se pincent, tirent ou se tirent les cheveux, sans différence significative selon l'origine génétique (p=0.6174). 56,9% des parents rapportent une amélioration comportementale et une atténuation de ces comportements au cours du temps, sans différence significative concernant le sous-type génétique (p=0.1921).

Par ailleurs, 52,2% des parents rapportent des comportements de colère ou de frustration particulièrement intenses à type de cris, agitation, fuite, ou évitement, ce qui souligne la problématique comportementale et de contrôle émotionnel propre au syndrome d'Angelman. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant ces comportements selon le sous-type génétique (p=0.8416). Ces comportements sont retrouvés respectivement chez 52,9% des sujets de 3 à 6 ans, 59,3% des sujets de 6 à 12 ans, 63,2% des sujets adolescents de 12 à 18 ans et 44,4% des sujets de plus de 18 ans, indépendamment du sous-type génétique.

Enrichissement sensoriel de l'environnement

Sans différence significative entre les groupes (p=0.3261) et indépendamment de l'âge, les parents rapportent un besoin d'enrichissement sensoriel de l'environnement chez 77,4% des sujets, allant d'un enrichissement comparable à celui d'enfants jeunes (jeux sensoriels) à un enrichissement spécifique avec matériel adapté (vibratoire, lumineux, musical).

- *Compétences de communication réceptive*

Presque tous les parents de sujets atteints de syndrome d'Angelman âgés de plus de 3 ans rapportent une capacité à exécuter des consignes simples, soit 91,1% des parents, sans différence significative en considération du sous-type génétique (p=0.3130).

On observe en revanche une différence significative (p=0.0299) entre les sujets de plus de 3 ans porteurs de syndrome d'Angelman par délétion et ceux porteurs d'autres sous-types génétiques concernant la réalisation de consignes doubles, puisque seulement 52,2% des parents de sujets avec délétion maternelle rapportent une capacité à exécuter deux consignes du type « prends le ballon et viens » ou « prends le jouet et mets-le dans la boite », tandis que 74,3% des parents de sujets porteurs d'autres sous-types génétiques rapportent cette compétence.

- *Compétences de communication expressive alternative* *(Annexe 4)*

Concernant l'investissement d'un outil de communication alternative et augmentative (CAA) à visée expressive, une différence significative apparaît entre les groupes au regard du sous-type génétique, délétion maternelle versus autres sous-types (p=0.0002). En effet, seulement 44,9% des parents rapportent l'investissement d'un outil de CAA à visée expressive par leur enfant porteur de syndrome d'Angelman par délétion, contre 83,3% des parents de sujets porteurs

d'autres sous-types génétiques. De manière comparable, concernant l'autonomie d'utilisation de l'outil de CAA, seulement 40,7% des parents de sujets porteurs de syndrome d'Angelman par délétion rapportent l'aptitude à utiliser l'outil de CAA avec des partenaires de communication non formés, alors que 80% des parents de sujets porteurs d'autres sous-types génétiques rapportent cette compétence, cette différence étant statistiquement significative (p=0.0024). La figure 12 résume les proportions de sujets ayant investi un outil de CAA, par tranche d'âge et selon le génotype.

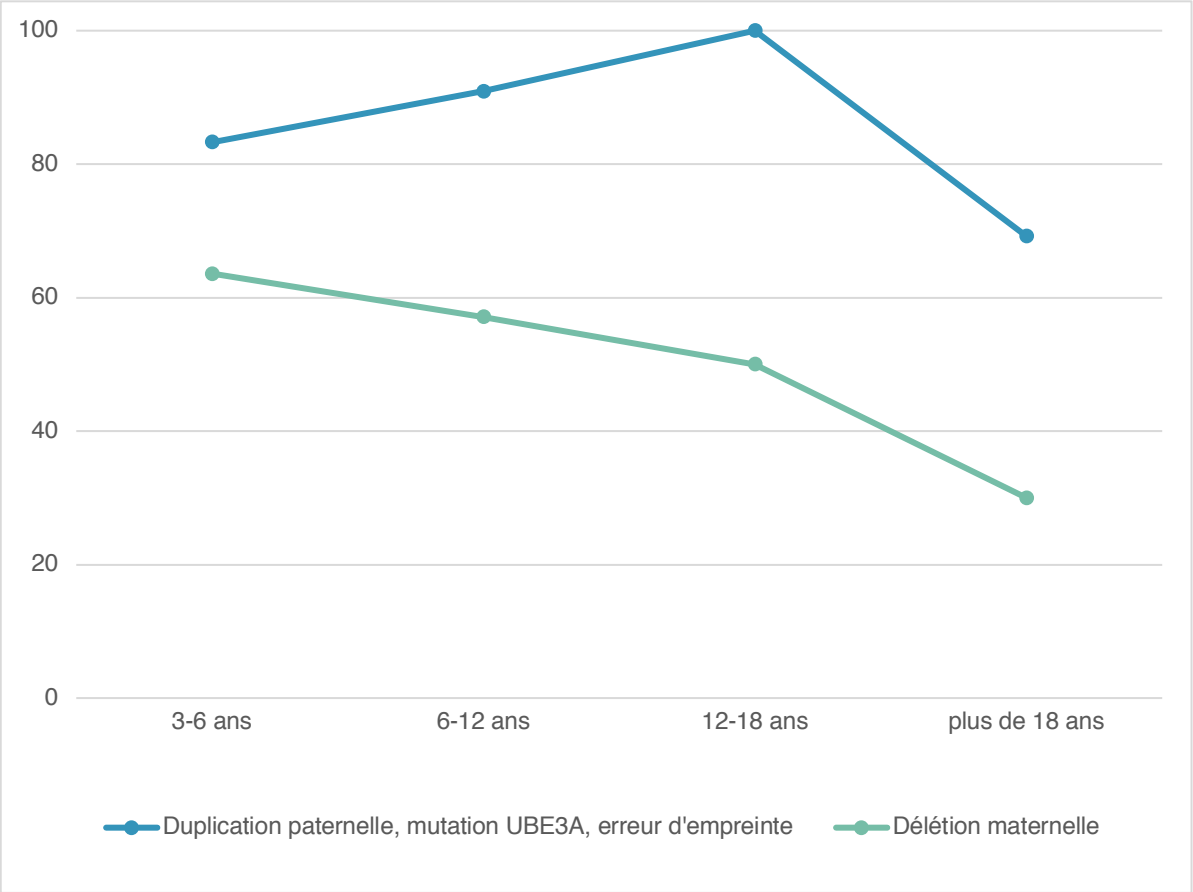

Figure 12. Proportions de sujets ayant investi un outil de CAA, par tranche d'âge et selon le génotype

Concernant la richesse expressive au moyen de l'outil de CAA, les sujets avec délétion maternelle semblent également plus limités dans leur capacité à saisir les opportunités de communication. Chez les sujets porteurs de délétion maternelle, sont en effet rapportés moins de 10 demandes ou commentaires par jour au moyen de l'outil de CAA chez 76% d'entre eux, entre 10 et 40 demandes ou commentaires par jour chez 24% d'entre eux, et aucun parent ne rapporte plus de 40 demandes ou commentaires par jour. Dans le groupe de sujets porteurs d'autres sous-types génétiques, les compétences apparaissent meilleures, avec 56,7% de sujets faisant moins de 10 demandes ou commentaires par jour, 33,3% entre 10 et 40 demandes ou commentaires par jour, et 10,0% plus de 40 demandes ou commentaires par jour. Les différences entre les groupes selon leur sous-type génétique n'apparaissent cependant pas statistiquement significatives pour ces 3 paliers de compétences (p= 0.1333, p=0.4479 et p=0.2424).

- *Compétences d'apprentissage et d'imitation* *(Annexe 4)*

De manière statistiquement significative, l'analyse met en évidence des différences de compétences entre les groupes concernant l'imitation spontanée d'actions sur l'environnement (« toucher », « gratter ») et l'imitation symbolique (respectivement p=0.0220 et p=0.0002), résumées dans la figure 13. Concernant la compétence d'imitation d'actions conventionnelles de communication (« coucou », « bravo »), l'analyse n'a pas mis en évidence de différence significative entre les groupes (p=0.0586).

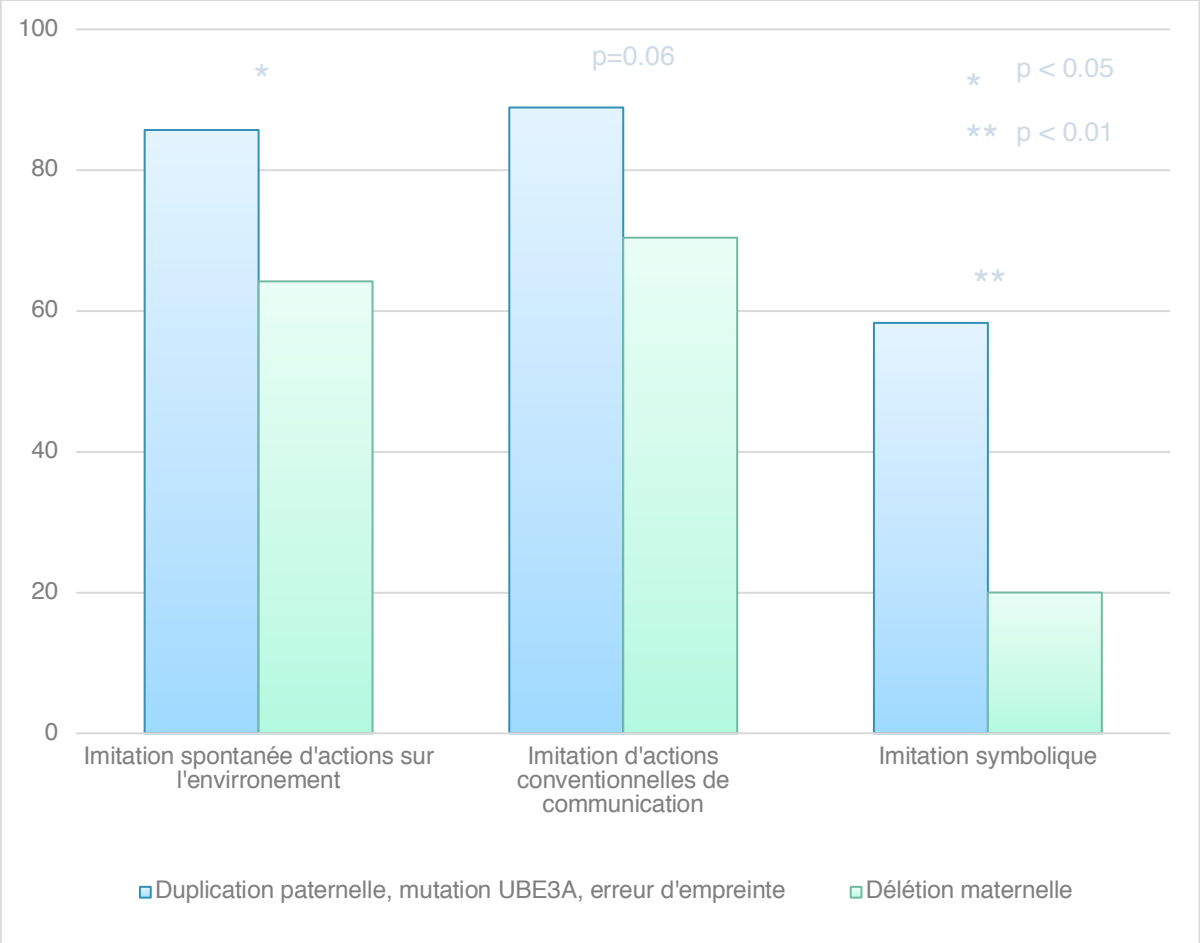

Figure 13. Comparaison des proportions de sujets de plus de 3 ans avec compétences d'imitation selon le génotype

Interrogeant le développement cognitif, l'analyse des réponses parentales met également en lumière des troubles de généralisation des apprentissages en fonction du contexte d'apprentissage, c'est-à-dire la capacité à exécuter une tâche dans un environnement donné (lieu, personne) mais pas dans un autre, chez 67% des sujets, sans différence significative entre les groupes (p=0.0634).

- *Perturbations du sommeil* *(Annexe 5)*

Les troubles du sommeil du type difficultés d'endormissement ou réveils nocturnes sont rapportés très fréquemment, chez 86,0% des sujets, sans différence significative au regard du sous-type génétique (p=0.9780). Sans considération du sous-type génétique, les troubles du sommeil ne semblent pas s'atténuer avec l'âge puisqu'ils sont rapportés dans des proportions similaires dans chaque tranche d'âges : 94,1% des parents d'enfants âgés de 3 à 6 ans rapportent ce type de difficultés, 78,6% des parents d'enfants de 6 à 12 ans, 91,7% des parents d'adolescents de 12 à 18 ans et 84,1% des parents de sujets de plus de 18 ans.

La proportion de sujets traités par mélatonine, 52,2%, sans différence selon le sous-type génétique (p=0.4125), ainsi que la proportion de parents, 62,7%, rapportant des troubles au moins plusieurs nuits par semaine, également sans différence significative liée au sous-type génétique (p=0.3731), témoignent d'un retentissement fonctionnel important de ces troubles du sommeil.

44,6% des parents de sujets porteurs de syndrome d'Angelman rapportent des comportements d'anxiété ou d'inconfort lors de réveils nocturnes, ce qui questionne sur la participation de douleurs de reflux gastro-oesophagien à cette symptomatologie. Il n'a pas été constaté de différence significative liée au sous-type génétique (p=0.1670) concernant ces comportements.

- *Complications orthopédiques* *(Annexe 5)*

Des complications orthopédiques sont fréquemment rapportées. Une anomalie de la voute plantaire de type pieds plats est rapportée chez 71,6% des sujets âgés de plus de 3 ans avec délétion maternelle et 48,5% des sujets de plus de trois ans porteurs d'autres sous-types génétiques, différence qui est statistiquement significative (p=0.0233). Concernant les complications de scoliose, une différence significative sépare les deux groupes (p=0.0005), puisque un diagnostic de scoliose est rapporté chez 48,5% des sujets porteurs de délétion maternelle et 13,9% des sujets porteurs d'autres sous-types génétiques. L'âge moyen au diagnostic de scoliose est similaire dans les deux groupes et se situe à 10 ans (p=0.8971).

Epilepsie *(Annexe 6)*

De manière subsidiaire et non directement liée au sujet d'étude, le questionnaire parental apportait quelques informations sur l'histoire naturelle de l'épilepsie dans le syndrome d'Angelman. Il existait une différence significative entre les deux groupes concernant l'épilepsie associée (p=0.0027). Une épilepsie était rapportée chez 94,6% des sujets porteurs de syndrome d'Angelman par délétion et 72,2% des sujets porteurs d'autres sous-types génétiques, proportion rejoignant la prévalence connue de l'épilepsie dans ce syndrome.

- *Âge de déclaration de l'épilepsie*

De manière également significative (p=0.0028), l'âge de déclaration de la première manifestation d'épilepsie rapportée par les parents semble plus précoce chez les sujets porteurs de syndrome d'Angelman par délétion, car les parents rapportent une première crise avant 2 ans chez 70,1% des sujets, tandis qu'une première crise avant l'âge de deux ans n'est rapportée que chez 36,0% des sujets porteurs d'autres sous-types génétiques. La figure 14 résume la proportion de sujets épileptiques selon l'âge en considération du génotype, indépendamment du contrôle médicamenteux de l'épilepsie.

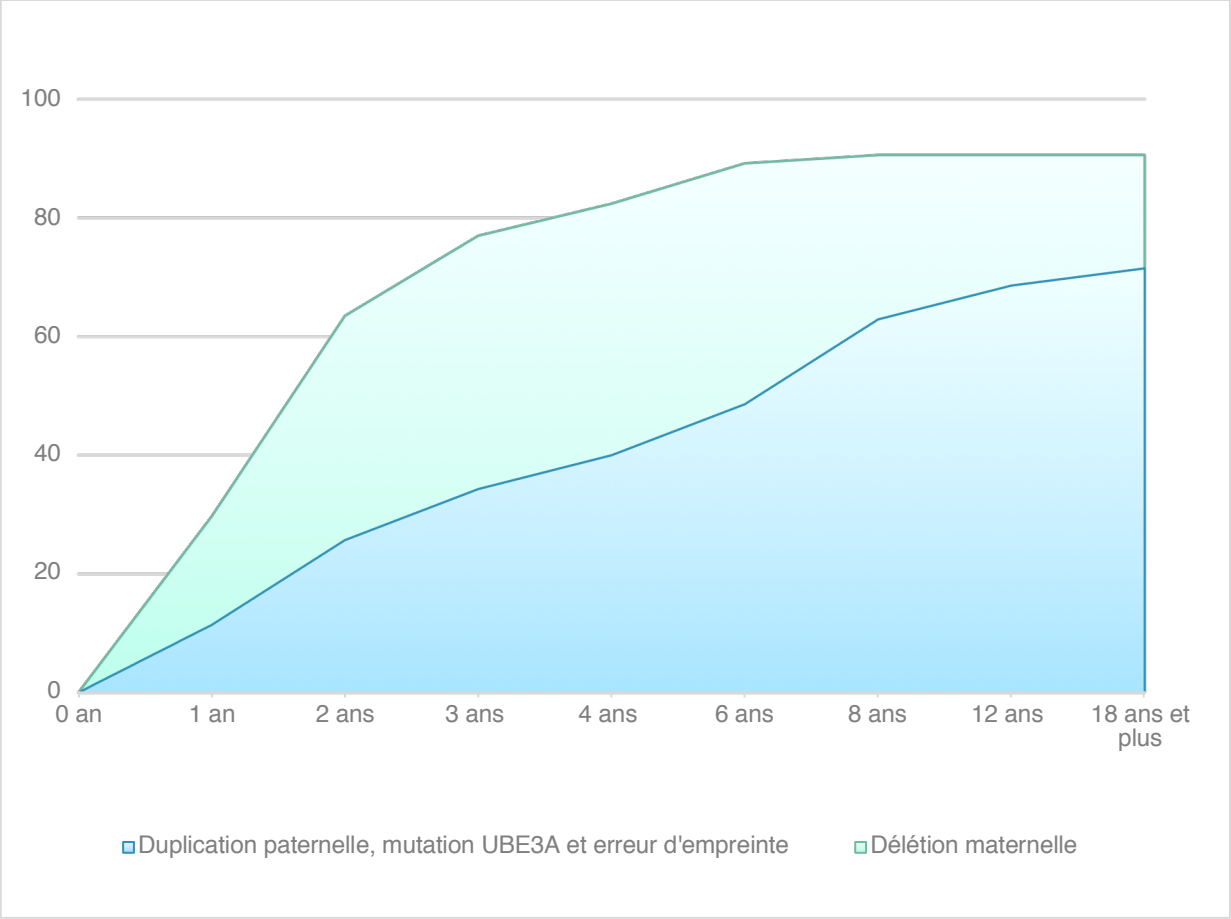

Figure 14. Proportion de sujets avec épilepsie rapportée selon l'âge en considération du génotype

- *Types de crise*

Parmi les parents qui rapportent une épilepsie, seuls 21,5% rapportent une manifestation unique et 78,5% rapportent l'association d'au moins deux types de crise.

Discussion

L'échantillon de population ayant fait l'objet de notre étude semble représentatif de la population d'enfants et d'adultes atteints du syndrome d'Angelman, car la prévalence de chaque sous-type génétique ainsi que des principaux critères diagnostiques est cohérente avec la littérature existante (4, 5, 8, 9, 28, 48, 58).

Notre étude contient un biais principal de sélection, puisque notre outil de recherche s'adressait aux parents d'enfants et d'adultes porteurs de syndrome d'Angelman et qu'il a été diffusé par l'intermédiaire d'une association de parents. Les parents ainsi interrogés possédaient une certaine expertise quant aux difficultés rencontrées par leurs enfants. La fiabilité des inquiétudes précoces des parents concernant le développement de leur enfant a toutefois été évoquée dans les troubles du spectre autistiques (TSA), où le langage oral peut être également sévèrement atteint (42), particulièrement la fiabilité de leurs inquiétudes portant sur les comportements d'origine sensorielle et le développement moteur. Ces dernières apparaissent prédictives du diagnostic de TSA dès les six premiers mois, tandis que les inquiétudes portant sur la communication sociale et les comportements répétitifs n'étaient prédictives de TSA qu'après l'âge d'un an (44).

L'objectif principal de l'étude était de déterminer l'existence d'une relation entre le génotype et les particularités sensori-motrices précoces au cours de la première année de développement d'enfants atteints du syndrome d'Angelman, une expression phénotypique plus sévère étant déjà documentée dans les formes par délétion maternelle lors des étapes ultérieures du développement.

Au cours de la première année de vie, les deux critères rapportés par les parents pour lesquels on constate une prévalence significativement plus élevée dans le groupe de sujets porteurs de syndrome d'Angelman par délétion maternelle étaient une persistance remarquable du réflexe archaïque de grasping palmo-plantaire et l'expression de la douleur rapportée comme atténuée ou retardée par les parents, ce

qui interroge d'une part sur la régulation posturale et tonique en relation avec le stress, et d'autre part sur la modulation de la nociception à un stade précoce de développement, en particulier sur le rôle joué par la délétion hétérozygote de l'allèle maternel des gènes GABRB3 et GABRA5 dans les cas par délétion.

Concernant les troubles posturaux et la programmation motrice, l'étude d'Egawa menée en 2008 suggérait qu'une dysfonction GABAergique sur les voies afférentes somatosensorielles, notamment thalamo-corticales, pouvait être corrélée aux anomalies fonctionnelles enregistrées au niveau du cortex somatosensoriel de patients atteints de syndrome d'Angelman par délétion, tandis qu'il n'était pas constaté d'anomalies électrophysiologiques significatives au niveau du cortex somatosensoriel de patients porteurs d'autres sous-types génétiques (13). La taille du groupe d'étude était cependant restreinte. Il a été démontré par ailleurs que les récepteurs GABA de type A contenant une sous-unité beta-3 jouaient un rôle majeur dans la régulation de l'inhibition tonique au niveau des medium spiny neurons du striatum, également impliqués dans le contrôle et la planification du mouvement (23).

Concernant les voies thermo-algiques, d'une part celles-ci empruntent également les circuits thalamiques et donnent lieu à un traitement au niveau du cortex somatosensoriel, et d'autre part, les travaux de DeLorey en 2011 (11) et Orefice en 2016 (35) démontrent la participation du gène GABRB3 à la sensibilité thermo-algique et tactile. Notre analyse laisse apparaître quelques indices de perturbations possibles du traitement thermique puisque avant l'âge d'un an, les comportements de recherche d'objets chauds étaient fréquemment rapportés (55%), sans différence significative entre les groupes ; et après l'âge de trois ans, l'analyse montrait une différence significative entre les groupes quant à la sélectivité alimentaire en fonction de la température, indépendamment de l'âge des sujets. Cette prévalence fréquente dans les deux groupes quant à la sélectivité alimentaire par la température pourrait faire évoquer une problématique mixte dans la genèse de ces comportements faisant intervenir un déficit GABAergique dans les formes de syndrome d'Angelman par délétion, mais également une dysfonction du traitement thermo-algiques liée à la

perte de fonction ou d'expression du gène UBE3A, mis en jeu dans toutes les formes génétiques de syndrome d'Angelman. Il a été démontré en particulier que l'UBE3A jouait un rôle dans la régulation du trafic membranaire neuronal des canaux Tkv, récepteurs du BMP (26), or ces mêmes récepteurs sont impliqués dans la nociception et la perception thermique (20).

Une étude récente (31) portant sur des modèles animaux de syndrome d'Angelman avec délétion sélective de l'allèle maternel du gène UBE3A mettait de surcroit en évidence une réponse à la chaleur et une réponse aux stimuli mécaniques toutes deux augmentées, dont l'origine centrale était supputée. Cependant, cette étude apparaît en opposition avec nos présents résultats et ceux d'études précédentes également réalisées au moyen de questionnaires adressés aux parents d'enfants atteints et décrivant une réponse retardée à la douleur (1, 36, 54). Compte tenu de la déficience intellectuelle et de la communication très altérée dans ce syndrome, les sujets pourraient avoir des difficultés à exprimer la douleur, les modèles animaux pourraient également ne pas résumer les caractéristiques cliniques du syndrome d'Angelman. Une étude plus rigoureuse des troubles de traitement de l'information somatosensorielle chez les sujets atteints de syndrome d'Angelman semble nécessaire pour mieux comprendre cette problématique, en particulier à un stade précoce de développement.

Par ailleurs avant un an, sans qu'une différence significative soit mise en évidence entre les groupes en considération du génotype, certains critères cliniques consensuels du syndrome avaient une prévalence supérieure à 80%, notamment les troubles alimentaires dès les trois premiers mois de vie et les traits comportementaux tels que le comportement excessivement joyeux et la fascination pour l'eau. Au cours de la première année, l'analyse indiquait une prévalence comprise entre 50 et 80% pour l'instabilité motrice, les stéréotypies motrices, le strabisme, les troubles digestifs et de l'oralité (tels que le reflux gastro-oesophagien, la constipation, les comportements de mise à la bouche avides d'objets non alimentaires), les intérêts restreints et, de manière intéressante, les

capacités d'attention réduites et la distractibilité par les bruits environnementaux non langagiers. Ces deux derniers critères cliniques interrogent encore sur le traitement de l'information auditive dans ce syndrome et sur la participation de troubles de traitement de l'information auditive à l'altération considérable du développement langagier dans ce syndrome. L'analyse révélait enfin une prévalence de l'anxiété perçue par les parents au cours de la première année comprise entre 20 et 50%.

L'apport de notre étude quant à la prévalence élevée au cours de la première année de développement des critères diagnostiques reconnus dans la description phénotypique du syndrome (57), mesurée dans un large échantillon de sujets, constitue un élément de compréhension important de la pathogénèse du syndrome, dans laquelle il semblerait que les perturbations de la motricité automatique et volontaire et les perturbations de traitement des informations sensorielles précèdent les troubles neuro-développementaux propres à ce syndrome et notamment le développement de l'épilepsie plus tardive dans l'histoire naturelle de la maladie.

La sévérité plus importante du syndrome d'Angelman liée au génotype de délétion n'apparaît cependant pas cliniquement de manière indiscutable au cours de la première année en termes de prévalence des troubles, puisque seulement deux critères de nociception et d'anomalie posturale différencient les deux groupes, mais plus probablement en termes d'intensité des troubles. En témoignent les différences significatives entre les groupes délétion maternelle et non-délétion quant à l'inquiétude parentale concernant le développement de l'enfant et la préoccupation du médecin suivant l'enfant au cours de la première année, ainsi que la différence significative concernant l'âge au diagnostic génétique, rapporté plus fréquemment avant l'âge de deux ans chez les cas par délétion que chez les autres sous-types. Apparaît ici une limite de notre étude due à l'outil de recherche par questionnaire parental qui n'apportait pas d'informations sur les traits morphologiques et la croissance du périmètre crânien au cours des deux

premières années. Ces signes cliniques constituent toutefois des critères importants pour l'orientation vers le diagnostic génétique de certitude.

L'analyse montrant que le diagnostic précoce avant deux ans est plus fréquent dans les formes par délétion apparaît redondante avec les travaux de Tan en 2011 (48), qui révélaient également une différence significative entre les groupes concernant l'âge moyen au diagnostic génétique de syndrome d'Angelman (14 mois dans les formes par délétion et 24 mois dans les formes non-délétion). Outre une intensité des troubles présumée plus importante à un stade précoce de développement ou une possible participation des critères morphologiques et de croissance au diagnostic, la différence en termes d'âge au diagnostic génétique de certitude apparaît surtout corrélée à l'âge de début de l'épilepsie, différent selon le sous-type génétique. En effet, l'âge de début de l'épilepsie rapporté par Thibert en 2009 d'après l'analyse d'un questionnaire parental était de 2,9 ans (49), sans comparaison de groupes selon le sous-type génétique, tandis que les travaux de Valente menés en 2006 s'intéressaient uniquement aux enfants avec délétion maternelle et montraient un âge moyen d'entrée dans l'épilepsie beaucoup plus précoce, de 1 an et 1 mois (51). L'analyse réalisée dans notre présente étude montre une différence significative quant à l'âge de déclaration de l'épilepsie corrélée à l'âge du diagnostic de certitude génétique : 70% des parents de sujets porteurs de délétion maternelle rapportent un début de l'épilepsie avant 2 ans, or 72% de ces sujets sont diagnostiqués au cours des deux premières années, tandis que 36% des parents de sujets porteurs d'autres sous-types génétiques rapportent un début de l'épilepsie au cours des deux premières années, et 38% des sujets de ce groupe sont diagnostiqués pendant la même période. Le gène GABRB3 a été reconnu comme gène de susceptibilité à l'épilepsie et l'hypothèse d'un déficit GABAergique dans les voies thalamo-corticales a déjà été émise par quelques travaux (10, 19, 27) concernant l'épileptogénèse plus précoce des formes par délétion maternelle.

De manière intéressante, en ce qui concerne l'épileptogenèse propre à ce syndrome, plusieurs auteurs ont décrit la fièvre comme facteur déclenchant de la

crise inaugurale, dans une proportion allant jusqu'à un tiers des sujets atteints de syndrome d'Angelman (15, 51), sans que soit spécifiée la relation entre le génotype et l'abaissement du seuil épileptogène par la température. De plus, la température constitue un facteur de risque majeur d'aggravation de l'épilepsie dans 53% des cas de syndrome d'Angelman et d'évolution vers un état de mal épileptique selon l'étude de Valente en 2006 (51). Si la relation entre la température et le seuil épileptogène est bien connue au cours du neuro-développement de l'enfant, cette problématique apparaît néanmoins d'importance dans le syndrome d'Angelman et nécessite une recherche plus rigoureuse sur les dysfonctions thalamo-corticales dans ce syndrome pouvant être à l'origine de la symptomatologie motrice et comportementale, mais pouvant également participer à l'épileptogénèse.

L'apport de notre analyse quant à la prévalence de troubles précoces moteurs et posturaux ainsi que de perturbations du traitement de la douleur, interrogent sur la pathogénèse du syndrome et l'existence de déficits de maturation neuronale dans le traitement d'informations sensorielles qui pourraient participer au moins en partie aux dysfonctions de programmation motrice d'abord automatique et réflexe, puis volontaire au cours du développement ultérieur dans le syndrome d'Angelman. L'hypothèse neuro-développementale de déficit de maturation neuronale dans la pathogénèse de ce syndrome est corroborée par les travaux ayant mis en évidence un déficit de plasticité synaptique, tant au niveau des structures cérébrales profondes (24) qu'au niveau cortical (12, 45, 59) lié à la perte de fonction de l'UBE3A.

L'objectif secondaire de cette étude était de définir des trajectoires développementales en relation avec le génotype, notamment concernant le développement de la motricité volontaire et instinctuelle, les particularités comportementales pouvant avoir une origine sensorielle, et le développement langagier et cognitif.

Après l'âge chronologique de 3 ans, il apparaît une dissociation entre les groupes concernant les compétences motrices volontaires et instinctuelles, plus déficitaires chez les sujets atteints de syndrome d'Angelman par délétion maternelle, comme cela a déjà été décrit dans la littérature (16, 28). L'apport principal de notre étude réside dans la description de trajectoires de développement moteur où, en effet, les sujets atteints de syndrome d'Angelman par délétion montrent une limitation de mobilité plus sévère que les sujets sans délétion, et avec un décalage plus important de l'âge des acquisitions. L'âge moyen de 40 mois pour l'acquisition de la marche est cohérent avec les travaux de Tan en 2011 (48). L'analyse a également mis en évidence une différence significative entre les deux groupes pour l'âge d'acquisition de la marche en autonomie, cohérente avec les travaux de Fridman en 2000 comparant un groupe de 21 sujets avec délétion maternelle à un groupe de 4 sujets porteurs de duplication paternelle (14), ou avec l'étude de Moncla en 1999 comparant 20 sujets avec délétion maternelle et 20 sujets avec duplication paternelle (34). De plus, une proportion importante de sujets n'avaient pas acquis la marche en autonomie parmi ceux porteurs de délétion maternelle au-delà de 6 ans, résultats qui concordent avec l'étude de Lossie en 2001, qui rapportait seulement 50% de sujets avec délétion maternelle ayant acquis la marche en autonomie à l'âge de 5 ans, contre 95% des sujets porteurs d'autres sous-types génétiques (28). Concernant l'acquisition de la propreté, une différence significative était constatée entre les deux groupes concernant l'énurésie nocturne, cohérente avec l'étude de Radstaake de 2013 comparant l'incontinence de sujets atteints de syndrome d'Angelman par rapport à des sujets avec déficience intellectuelle non spécifique. Les conclusions de l'auteur étaient en faveur de troubles fonctionnels vésicaux dans le syndrome d'Angelman (41).

Concernant le développement de la motricité fine, à notre connaissance aucune étude à ce jour n'a décrit les acquisitions de motricité fine dans une perspective fonctionnelle et d'autonomie dans le syndrome d'Angelman. L'étude de Beckung en 2004 réalisée chez 33 sujets âgés de 6 à 23 ans montrait un âge moyen de développement en termes de motricité fine vers 15 mois (3). Sur la limitation du développement de la motricité fine dans le syndrome d'Angelman, trois apports importants ont été réalisés au cours de notre analyse. Le premier est la mise en

évidence d'un déficit fonctionnel majeur de préhension globale, interdisant par exemple de s'alimenter en autonomie avec des couverts, significativement plus altéré chez les sujets porteurs de délétion maternelle. Le second apport concerne l'évolution de ce déficit fonctionnel en fonction de l'âge, tendant discrètement à s'améliorer. Enfin le troisième apport est l'absence de différence entre les groupes concernant le pointage proto-impératif, indépendamment de la dissociation digitale. De plus, les compétences manuelles rapportées fugaces et sans persévérance pour la réalisation du geste pourraient être en rapport avec des aberrations de programmation motrice telle qu'elles ont été décrites d'un point de vue électrophysiologique dans les travaux de Dan en 2004 (10). En effet l'auteur décrivait lors du maintien postural du membre supérieur et du membre inférieur chez des sujets atteints du syndrome d'Angelman, des bursts d'activité rythmique dans les groupes musculaires agoniste-antagonistes synchrones des deux membres, dont l'origine centrale était questionnée.

Si la relation génotype-phénotype a fait l'objet de quelques études concernant le développement du langage oral et des symptômes digestifs tels que le reflux gastro-oesophagien (28), peu d'études ont fait une comparaison en considération du génotype concernant la motricité volontaire et automatique du chef et oro-faciale en termes fonctionnels et de compétences de communication. En cohérence avec les travaux de Moncla en 1999 qui portaient également sur les praxies bucco-faciales dans le syndrome d'Angelman et la relation génotype-phénotype pour ces compétences (34), notre analyse a montré des différences significatives pour les compétences motrices volontaires. Concernant l'atteinte du langage oral très sévère dans ce syndrome, il est légitime d'interroger une dysfonction de programmation motrice participant à l'absence de langage oral chez ces sujets, d'autant plus qu'il a été mis en évidence une dissociation entre les compétences de communication réceptive et expressive dans ce syndrome (16).

L'analyse de la prévalence des fausses routes fréquentes ne révélait pas de différence en fonction du génotype, mais la coordination de la mastication-déglutition fait intervenir la motricité automatique d'une manière dissociée d'un point de vue neuro-fonctionnel par rapport aux praxies bucco-faciales.

Si l'hypothèse de troubles du mouvement par défaut de maturation de boucles sensori-motrices semble ainsi un axe de recherche intéressant dans le syndrome d'Angelman, il apparaît une limitation développementale plus sévère de la motricité volontaire dans les cas par délétion, laissant entrevoir une problématique surajoutée dans cette forme génétique faisant intervenir d'autres gènes, notamment les gènes de sous-unités des récepteurs GABAergiques.

L'analyse comportementale plus précise concernant le traitement de l'information auditive apporte également quelques informations intéressantes, notamment une prévalence des comportements d'hyperréactivité aux bruits environnementaux non langagiers quasi-constante chez les sujets porteurs de syndrome d'Angelman par délétion et atteignant 68% chez les sujets sans délétion maternelle. De manière intéressante, le modèle animal avec délétion sélective de l'allèle maternel du gène UBE3A montre une diminution du réflexe de sursaut acoustique (21), tandis que l'étude de Mandel-Brehm en 2015 portant sur des souris juvéniles modèle du syndrome d'Angelman a mis en évidence des patterns de vocalisation ultra-soniques immatures persistants (29), interrogeant donc plus encore sur les dysfonctions de traitement des informations auditives et appelant des investigations supplémentaires pour leur caractérisation.

Un autre apport de notre étude concerne la différence entre les groupes pour ce qui est de l'utilisation fonctionnelle d'un outil de communication alternative, capacité qui semble très altérée dans les formes par délétion, puisque la participation à plus de 40 opportunités de communication par jour n'était rapportée pour aucun sujet atteint de délétion, résultat qui souligne le besoin d'adaptation des outils de communication alternative dans ce syndrome (6, 7).

Concernant les comportements d'agressivité dans ce syndrome, compte tenu des arguments en faveur de dysfonctions de la modulation somatosensorielle, ils pourraient être interprétés comme des comportements de recherche sensorielle intense, comme cela a récemment été évoqué dans ce syndrome (17).

Concernant les compétences d'imitation, celles-ci semblent enfin plus altérées dans le syndrome d'Angelman par délétion, or l'imitation constitue un pré-requis fondamental pour les apprentissages et le développement langagier. En outre concernant les capacités d'apprentissage, un des apports de notre étude concerne la prévalence élevée de troubles de généralisation lors de l'apprentissage de comportements moteurs. En effet les parents rapportent une capacité à exécuter une tâche dans un environnement donné, mais une incapacité à exécuter cette même tâche lorsque l'environnement change (lieu, personne). Ces troubles nécessitent une meilleure caractérisation chez les enfants atteints de ce syndrome, pour la prise en compte de telles difficultés en termes de réadaptation fonctionnelle.

Si la reproductibilité d'études menées sur les animaux est incertaine, il est intéressant qu'une étude neuro-fonctionnelle récente portant sur des souris modèles du syndrome d'Angelman ait mis en évidence une exagération de l'extinction comportementale opérante concomitante avec une hyperexcitabilité des neurones pré-frontaux (46), qui sont impliqués dans les fonctions exécutives et le contrôle moteur et cognitif. Cette dernière information soulève davantage encore la question de dysfonctions étagées et cumulatives dans la pathogénèse du syndrome d'Angelman pour le traitement de l'information sensorielle et la programmation motrice. La caractérisation de troubles du traitement sensoriel dans ce syndrome semble d'importance pour les recherches futures en vue d'améliorer le pronostic fonctionnel et développemental des enfants concernés. A ce titre, le besoin d'adaptations sous la forme d'enrichissements sensoriels de l'environnement fréquemment rapportés par les parents d'enfants et d'adultes atteints du syndrome d'Angelman questionne sur la fonction de cet enrichissement, qui peut être lié à la déficience intellectuelle autant qu'à des besoins sensoriels

intenses. Toutefois, une étude récente portant sur des souris modèles du syndrome d'Angelman ayant bénéficié d'un enrichissement sensoriel prolongé de l'environnement montrait une amélioration motrice d'une part et comportementale d'autre part (22), soulignant encore le lien entre l'environnement sensoriel et le développement moteur dans ce syndrome neuro-génétique.

Conclusion

Finalement, la connaissance de traits moteurs et comportementaux d'origine sensorielle au cours de la première année de développement chez les sujets atteints de syndrome d'Angelman pourrait fournir, outre des éléments de compréhension de la pathogénèse du syndrome d'Angelman, des éléments supplémentaires pour la démarche diagnostique des cliniciens. Même si les signes cliniques sus-cités avec d'importantes prévalences dans notre échantillon d'étude sont peu spécifiques, la constellation de ces signes pourrait constituer des marqueurs cliniques importants pour l'aide au diagnostic précoce. La connaissance de trajectoires développementales, notamment quant au développement des compétences motrices, langagières et comportementales en fonction du génotype, pourrait également apporter des informations utiles aux thérapeutes impliqués et fournir un état des lieux pour l'évaluation future d'interventions thérapeutiques et de réadaptation en termes développementaux, fonctionnels et d'autonomie.

	X2 /Qobs	p	Groupe délétion maternelle	Grouepe non-délétion maternelle	Total de l'échantillon
Inquiétudes précoces et âge au diagnostic			%	%	%
Diagnostic génétique de certitude réalisé avant l'âge de 2 ans	13.6227	**0.0002**	71,6	38,2	**57,6**
Diagnostic génétique de certitude réalisé après l'âge de 3 ans	1.0571	0.3039	16,2	24,3	**21,2**
Inquiétude parentale pour le développement de l'enfant avant 1 an	7.4597	0.0063	90,5	70,3	**82,2**
Inquiétude du médecin réalisant le suivi pour le développement de l'enfant avant 1 an	4.8591	0.0275	45,9	24,3	**39,0**
Troubles du mouvement			%	%	%
Agitation motrice avant 1 an	3.7821	0.0518	74,2	54,5	**66,0**
Agitation motrice avant 3 mois	2.1226	0.1451	39,6	23,1	**33,3**
Strabisme avant 1 an	0.0833	0.7727	68,5	65,7	**67,0**
Nystagmus avant 1 an	1.5387	0.2148	27,0	15,6	**24,8**
Posture anormale avec grasping palmo-plantaire au cours de la première année	5.8048	**0.0160**	60,7	34,4	**52,0**
Troubles de l'oralité			%	%	%
Troubles alimentaires avant 1 an	1.5408	1.00	88,9	88,2	**86,7**
Troubles alimentaires avant 3 mois	0.4141	0.5199	85,7	80,6	**81,5**
Prise de poids insuffisante ou perte de poids avant 1 an	2.7292	0.0985	29,6	14,7	**23,2**
Prise de poids insuffisante ou perte de poids avant 3 mois	1.8813	0.1702	24,3	11,1	**19,7**
RGO avant 1 an	0.2336	0.6288	72,2	67,6	**69,0**
Oesophagite avant 1 an	OR 2.5611 (0.5009-25.4285)	0.3301	13,9	5,9	**11,5**
Atténuation des troubles alimentaires lors de la diversification	0.0389	0.8437	60,7	63,0	**62,1**
Fausses routes fréquentes avant 1 an	0.5107	0.4748	42,6	35,1	**37,8**
Difficulté de succion avant 1 an	1.5247	0.2169	56,9	44,1	**51,3**
Ouverture de la bouche et protrusion de la langue avant 1 an	0.6922	0.4054	41,0	50,0	**44,0**
Mises à la bouche intenses d'objets non alimentaires avant 1 an	0.1408	0.7075	80,9	77,8	**79,3**
Sélectivité alimentaire avant 1 an	2.2741	0.1316	77,1	44,4	**68,1**
Troubles comportementaux			%	%	%
Comportement joyeux avant 1 an	0.3228	0.5699	86,1	81,8	**83,0**
Fascination pour l'eau avant 1 an	5.1397	1.00	90,1	88,9	**90,3**
Comportements de recherches intenses d'objets chauds avant 1 an	2.6193	0.1056	62,9	44,4	**55,2**
Hyporéactivité à la douleur avant 1 an	5.4513	**0.0194**	82,1	61,1	**73,6**
Stéréotypies motrices (secouement de la tête, hands flapping) avant 1 an	3.4864	0.0618	59,4	39,4	**52,5**
Intérêts restreints (usage répétitif de jouets) avant 1 an	1.4525	0.2845	60,0	48,5	**55,1**
Indifférence au prénom avant 1 an	2.4327	0.1187	41,0	24,1	**36,5**
Hyper-réactivité aux bruits	0.5714	0.4497	82,8	76,5	**79,0**
Anxiété intense au cours de la première année	0.1544	0.6943	37,7	41,9	**36,7**
Troubles attentionnels			%	%	%
Déficit d'attention avant 1 an	0.2164	0.6418	78,5	74,2	**76,5**
Troubles du transit			%	%	%
Constipation avant 1 an	0.1029	0.7834	58,7	55,2	**55,6**

Annexe 1. Analyses statistiques concernant le développement sensori-moteur au cours de la première anné

	X2 /Qobs	p	Groupe délétion maternelle	Grouepe non-délétion maternelle	Total de l'échantillon
Développement de la motricité volontaire globale chez les sujets de plus de 3 ans			%	%	%
Tenue assise	OR 95% 1.0146 (0.0167;20.1366)	1	97,2	97,1	**97,3**
4 pattes réalisé au cours du développement	4.7404	0.0295	56,3	77,8	**64,0**
Marche en autonomie	5.9927	0.0144	49,3	74,3	**59,3**
Course en autonomie	9.9316	0.0016	28,6	69,2	**50,7**
Monter escaliers en autonomie	5.4278	0.0198	8,5	25,0	**16,7**
Sauter à pieds joints	8.0806	0.0047	5,8	27,8	**16,1**
Pédaler en autonomie	4.5227	0.0334	44,1	66,7	**54,6**
Vélo sans roulette	test exact de Fisher	0.0100	0,0	12,1	**4,6**
Propreté diurne +/- nocturne	1.0422	0.3073	50,7	61,1	**56,1**
Propreté diurne et nocturne	6.6774	0.0098	5,6	25,0	**14,0**
Marche sur la pointe des pieds	OR 0.5214 IC 95% (0.0694;3.4152)	0.4461	8,6	15,4	**11,9**
Âges moyens des acquisitions de motricité volontaire globale			Age moyen	Age moyen	Age moyen
Tenue assise	1.4726 IC95%:(-0.1257;0.8424) degré liberté : 82	0.1447	1,84 (22 mois)	1,48 (18 mois)	1,75 (21 mois)
4 pattes	0.0823 IC95%:(-0.6432;0.6982) degré de liberté : 48	0.9348	2,34 (28 mois)	2,31(28 mois)	2,45 (29 mois)
Marche en autonomie	4.1405 IC95%:(0.774;2.2228)	0.0001	3,99 (48 mois)	2,49 (30 mois)	3,31(40 mois)
Course en autonomie	0.9415 IC95%:(-2.6009;6,5592) degré de liberté :12	0.3650	8,17 (98 mois)	6,19 (74 mois)	6,97 (84 mois)
Développement de la motricité volontaire fine chez les sujets de plus de 3 ans			%	%	%
Absence de tentative de préhension globale fonctionnelle	0.6655	0.1869	17,1	13,9	**15,0**
Préhension globale fonctionnelle fugace	9.7941	0.0018	44,3	13,9	**32,7**
Préhension globale fonctionnelle quotidienne	10.7683	0.0010	38,6	72,2	**52,2**
Acquisition gestuelle du pointage proto-impératif (indépendamment de la différenciation digitale)	0.8053	0.0607	69,0	66,7	**69,3**
« Bravo » gestuel (symétrie bi-manuelle)	11.3830	0.0007	46,5	80,6	**57,9**
« Coucou » gestuel (mono-manuel)	13.4845	0.0002	42,0	66,7	**43,9**
Motricité volontaire du chef et de la face chez les sujets de plus de 3 ans			%	%	%
Hocher la tête pour « oui » ou « non »	10.3749	0.0013	45,1	77,8	**57,8**
Faire un baiser avec contact bi-labial	5.4855	0.0192	31,1	54,1	**39,8**
Aucun mot oral acquis	14.3515	0.0002	54,9	16,7	**41,2**
Entre 1 et 5 mots oraux acquis	7.0701	0.0078	42,3	69,4	**51,8**
Plus de 5 mots oraux acquis	OR 95% 0.1829 (0.0166;1.1912)	0.0416	2,8	13,9	**7,0**

Annexe 2. Analyses statistiques concernant le développement moteur chez les sujets de plus de 3 ans.

	X2 /Qobs	p	Groupe délétion maternelle	Grouepe non-délétion maternelle	Total de l'échantillon
Troubles alimentaires chez les sujets de plus de 3 ans			%	%	%
Sélectivité alimentaire > 3 ans	5.4346	0.0197	60,0	36,1	**51,3**
Sélectivité alimentaire sur la température > 3 ans	7.0548	0.0079	45,7	36,8	**36,3**
Fausses routes alimentaires fréquentes > 3 ans	0.3181	0.5727	24,2	19,4	**22,1**
Particularités comportementales chez les sujets de plus de 3 ans			%	%	%
Mises à la bouche d'objets non alimentaires	3.3939	0.0654	73,2	55,6	**67,5**
Stéréotypies (hands flapping, secouement de la tête)	2.4588	0.1169	54,9	38,9	**48,2**
Comportements d'auto ou hétéro-agressivité	0.2495	0.6174	82,9	78,9	**89,4**
Hyperréactivité auditive environnementale	9.9365	0.0016	94,0	68,6	**85,3**
Réaction au prénom inadaptée ou avec un temps de latence	2.8719	0.0901	23,9	8,3	**18,4**
Colères ou frustration particulièrement intenses	0.0300	0.8416	50,7	52,8	**52,2**
Enrichissement sensoriel de l'environnement rapporté nécéssaire	0.9643	0.3261	75,0	83,3	**77,4**

Annexe 3. Analyses statistiques concernant les particularités comportementales des sujets de plus de 3 ans

	X2 /Qobs	p	Groupe délétion maternelle	Grouepe non-délétion maternelle	Total de l'échantillon
Compétences d'imitation et d'apprentissage chez les sujets de plus de 3 ans			%	%	%
Imitation gestuelle d'actions sur l'environnement	5.2398	0.0220	64,2	85,7	**72,5**
Imitation gestuelle conventionnelle	3.5755	0.0586	70,4	88,9	**77,2**
Imitation symbolique	14.1098	0.0002	20,0	58,3	**34,5**
Troubles de généralisation	3.4450	0.0634	73,7	54,5	**67,0**
Communication alternative et augmentative chez les sujets de plus de 3 ans			%	%	%
Investissement d'un outil de CAA	14.3334	0.0002	44,9	83,3	**59,8**
Utilisation d'un outil de CAA avec partenaires non formés	9.2417	0.0024	40,7	80,0	**61,9**
Spontanéité d'utilisation d'un outil de CAA	18.4255	1.7668	31,3	77,8	**50,0**
Moins de 10 demandes ou commentaires / jour par un outil de CAA	2.2541	0.1333	76,0	56,7	**63,3**
Entre 10 et 40 demandes ou commentaires / jour par un outil de CAA	0.5759	0.4479	24,0	33,3	**28,3**
Plus de 40 demandes ou commentaires / jour par un outil de CAA	test exact de Fisher	0.2424	0,0	10,0	**8,3**

Annexe 4. Analyses statistiques concernant les compétences d'imitation et de communication expressive au moyen d'un outil de communication alternative et augmentative chez les sujets de plus de 3 ans.

	X2 /Qobs	p	Groupe délétion maternelle	Grouepe non-délétion maternelle	Total de l'échantillon
Complications orthopédiques chez les sujets de plus de 3 ans			%	%	%
Scoliose	12.1811	**0.0005**	48,5	13,9	**36,9**
âge moyen de diagnostic de scoliose	0.1303 OR95%(-3.7523;4.2674)	0.8971	10,3	10,0	**10,1**
Pieds plats	5.1499	**0.0233**	71,6	48,5	**63,6**
Troubles du sommeil chez les sujets de plus de 3 ans			%	%	%
Difficultés d'endormissement ou réveils nocturnes	0.0008	0.9780	85,9	86,1	**86,0**
Comportement d'anxiété ou d'inconfort pendant les réveils nocturnes	1.9097	0.1670	41,1	56,7	**44,6**
Traitement par mélatonine	0.6715	0.4125	57,6	48,1	**52,2**
Réveils fréquents plusieurs nuits par semaine	0.7934	0.3731	67,2	58,3	**62,7**

Annexe 5. Analyses statistiques concernant les complications orthopédiques et troubles du sommeil des sujets de plus de 3 ans

	X2 /Qobs	p	Groupe délétion maternelle	Grouepe non-délétion maternelle	Total de l'échantillon
Manifestations d'épilepsie			%	%	%
Epilepsie	8.9919	**0.0027**	94,6	72,2	**87,2**
Manifestations d'épilepsie âge moyen			%	%	%
Première crise avant 2 ans	8.9140	**0.0028**	70,1	36,0	**58,3**

Annexe 6. Analyses statistiques concernant la prévalence de l'épilepsie

Bibliographie

1. Artigas-Pallarés J and al. Medical and behavioural aspects of Angelman syndrome. *Rev Neurol*. 2005 Dec 1-15;41(11):649-56.

2. Barry RJ. And al. Behavioral aspects of Angelman syndrome: a case control study. *Am J Med Genet A*. 2005 Jan 1;132A(1):8-12. PMID: 15578589.

3. Beckung E and al. Motor impairments, neurological signs, and developmental level in individuals with Angelman syndrome. *Developmental Medicine & Child neurology*. 2004; 46: 239–243 239.

4. Bird LM and al. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet*. 2014;7:93-104.

5. Buiting K and al. Angelman syndrome - insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol*. 2016 Oct;12(10):584–93.

6. Calculator SN. Parents' reports of patterns of use and exposure to practices associated with AAC acceptance by individuals with Angelman syndrome. *Augment Altern Commun*. 2013 Jun;29(2):146-58.

7. Calculator SN. 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*. 2014 Nov;23(4):562-73.

8. Clayton-Smith J and al. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet*. 2003;40(2):87-95.

9. Dagli A. and al. Molecular and clinical aspects of Angelman syndrome. *Mol Syndromol*. 2011; 2:100–112.

10. Dan B. and Chéron G. Postural rhythmic muscle bursting activity in Angelman syndrome. *Brain & Development*. 2004; 26: 389–393.

11. DeLorey T M and al. Somatosensory and Sensorimotor Consequences Associated with the Heterozygous Disruption of the Autism Candidate Gene, Gabrb3. *Behav Brain Res*. 2011 January 1; 216(1): 36–45.

12. Dindot SV. And al. The Angelman syndrome ubiquitin ligase localizes to the synapse and nucleus, and maternal deficiency results in abnormal dendritic spine morphology. *Human Molecular Genetics*. 2008, Vol. 17, No. 1 111–118.

13. Egawa K and al. Aberrant somatosensory-evoked responses imply GABAergic dysfunction in Angelman syndrome. *Neuroimage*. 2008;39(2):593-9.

14. Fridman C and al. Paternal UPD 15: further genetic and clinical studies in four Angelman syndrome patients. *Am J Med Genet*. 2000;92(5):322-7.

15. Galvan-Manso M and al. Analysis of the characteristics of epilepsy in 37 patients with the molecular diagnosis of Angelman syndrome. *Epileptic Disord.* 2005; 7 (1): 19-25.

16. Gentile JK and al. A neurodevelopmental survey of Angelman syndrome with genotype-phenotype correlations. *J Dev Behav Pediatr*. 2010; 31(7): 592–601.

17. Grieco JC and al. Identification of spatiotemporal gait parameters and pressure- related characteristics in children with Angelman syndrome: A pilot study. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2018 Nov;31(6):1219-1224.

18. Guerrini R and al. Angelman syndrome: etiology, clinical features, diagnosis and management of symptoms. *Pediatr Drugs*. 2003;5(10):647-61.

19. Handforth A and al. Pharmacologic Evidence for Abnormal Thalamocortical Functioning in $GABA_A$ Receptor β3 Subunit–Deficient Mice, a Model of Angelman Syndrome. *Epilepsia*. 2005; 46(12):1860–1870.

20. Honjo K and al. BMP signaling downstream of the Highwire E3 ligase sensitizes nociceptors. *PLoS Genet.* 2018 Jul 12;14(7):e1007464.

21. Huang HS. Behavioral deficits in an Angelman syndrome model: effects of genetic background and age. *Behav Brain Res*. 2013 Apr 15;243:79-90.

22. Jamal I and al. Environmental Enrichment Improves Behavioral Abnormalities in a Mouse Model of Angelman Syndrome. *Mol Neurobiol*. 2017 Sep;54(7):5319-5326.

23. Janssen MJ and al. $GABA_A$ receptor β3 subunit expression regulates tonic current in developing striatopallidal medium spiny neurons. *Front Cell Neurosci*. 2011 Jul 28;5:15.

24. Jiang YH and al. Mutation of the Angelman ubiquitin ligase in mice causes increased cytoplasmic p53 and deficits of contextual learning and long-term potentiation. *Neuron*. 1998; Vol. 21, 799–811.

25. Kishino T and al. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet*. 1997;15(1):70-73.

26. Li W and al. Angelman Syndrome Protein Ube3a Regulates Synaptic Growth and Endocytosis by Inhibiting BMP Signaling in Drosophila. *PLoS Genet*. 2016 May 27;12(5):e1006062.

27. Liljelund P and al. $GABA_A$ receptor h3 subunit gene-deficient heterozygous mice show parent-of-origin and gender-related differences in h3 subunit levels, EEG, and behavior. *Brain Res Dev Brain Res*. 2005 Jun 30;157(2):150-61.

28. Lossie AA and al. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *J Med Genet.* 2001; 38:834–845.

29. Mandel-Brehm C and al. Seizure-like activity in a juvenile Angelman syndrome mouse model is attenuated by reducing Arc expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Apr 21;112(16):5129-34.

30. Matsuura T and al. De novo truncating mutations un E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat Genet*. 1997;15(1):74-7.

31. McCoy ES, Taylor-Blake B and al. Enhanced Nociception in Angelman Syndrome Model Mice. *J Neurosci*. 2017 Oct 18;37(42):10230-10239.

32. Mertz LGB and al. Angelman Syndrome in Denmark. Birth incidence, genetic findings, and age at diagnosis. *Am J Med Genet A*. 2013; 161(9):2197-203.

33. Michielitto P and al. Ophthalmic findings in Angelman syndrome. *J AAPOS*. 2011 Apr;15(2):158-61.

34. Moncla A and al. Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients. *Eur J Hum Genet*. 1999 Feb-Mar;7(2):131-9.

35. Orefice LL and al. Peripheral Mechanosensory Neuron Dysfunction Underlies Tactile and Behavioral Deficits in Mouse Models of ASDs. *Cell*. 2016 Jul 14;166(2):299-313.

36. Pelc K and al. Behavioral and neuropsychiatric manifestations in Angelman syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(3):577-84.

37. Peters SU and al. Cognitive and adaptative behavior profiles of children with Angelman syndrome. *Am J Med Genet*. 2004;128(A):100-3.

38. Peters SU and al. Alterations in white matter pathways in Angelman syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2011. 53(4): 361–367.

39. Peters SU and al. Longitudinal follow-up of autism spectrum features and sensory behaviors in Angelman syndrome by deletion class. Journal of Child Psychology an Psychiatry. 2012; 53:2, 152-159.

40. Petersen MB and al. Clinical, cytogenetic and molecular diagnosis of Angelman syndrome: estimated prevalence rate in a Danish county. *Am J Med Genet*. 1995;60(3)261-2.

41. Radstaake M and al. Incontinence in individuals with Angelman syndrome: a comparative study. *Res Dev Disabil.* 2013 Nov;34(11):4184–93.

42. Richards M and al. Parents' Concerns as They Relate to Their Child's Development and Later Diagnosis of Autism Spectrum Disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 2016 Sep;37(7):532-40.

43. Roden WH and al. Altered GABA(A) receptor subunit expression and pharmacology in human Angelman syndrome cortex. *Neurosci Lett*. 2010 Oct 15;483(3):167-72.

44. Sacrey LA and al. Can parents' concerns predict autism spectrum disorder? A prospective study of high-risk siblings from 6 to 36 months of age. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Jun;54(6):470-8.

45. Sato M and al. Genomic imprinting of experience-dependent cortical plasticity by the ubiquitin ligase gene Ube3a. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Mar 23;107(12):5611-6.

46. Sidorov MS and al. Enhanced operant extinction and prefrontal excitability in a mouse model of Angelman syndrome. *J Neurosci*. 2018 Mar 14;38(11):2671-2682.

47. Smith J and al. Angelman syndrome: evolution of the phenotype in adolescents and adults. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(7):476-80.

48. Tan WH and al. Angelman syndrome: mutations influence features in early childhood. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A(1):81-90.

49. Thibert RL and al. Epilepsy in Angelman syndrome: A questionnaire-based assessment of the natural history and current treatment options. *Epilepsia*. 2009; 50(11):2369–2376.

50. Thibert RL and al. Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatric Neurology*. 2013; 48:271-279.

51. Valente KD and al. Epilepsy in patients with angelman syndrome caused by deletion of the chromosome 15q11-13. *Arch Neurol*. 2006 Jan;63(1):122-8.

52. Varela MC and al. Phenotypic variability in Angelman syndrome: comparison among different deletion classes and between deletion and UPD subjects. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(12):987-92.

53. Walz NC and al. Sensory Processing Patterns in Persons With Angelman Syndrome. *American Journal of Occupational Therapy.* 2006*,* 60, 472–479.

54. Walz NC. Parent report of stereotyped behaviors, social interaction, and developmental disturbance in individuals with Angelman syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(5):940-7.

55. Wheeler AC and al. Unmet clinical needs and burden in Angelman syndrome: a review if the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017; 12:164.

56. Williams CA and al. Angelman syndrome: consensus for diagnosis criteria. *Am J Med Genet*.1995;56(2)237-8.

57. Williams CA and al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *American Journal of Medical Genetics*. 2006; 140A:413–418.

58. Williams CA. The behavioral phenotype of the Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010; Nov 15;154c(4):432–7.

59. Yashiro K., Riday T.T., Condon K.H. and al. Ube3a is required for experience-dependent maturation of the neocortex. *Nat Neurosci*. 2009; 12(6): 777–783.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre