

Fait clinique

Syndrome d'Angelman et anévrisme intracrânien : association fortuite ou prédisposition génétique commune ?

Angelman syndrome and intracranial aneurysm: fortuitous association or commune genetic predisposition?

S. Meyer Witte ^{a,*}, C. Espil-Taris ^a, C. Cenraud ^a, S. Le Brun ^a, H. Loiseau ^a, J.F. Chateil ^b,
D. Lacombe ^c, J.M. Pédespan ^a

^a Service de neuropédiatrie, département de pédiatrie, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

^b Service de radiologie pédiatrique, département de radiologie, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

^c Département de génétique, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

Reçu le 10 octobre 2003 ; accepté le 14 décembre 2004

Disponible sur internet le 2 mars 2005

Ce texte n'a jamais été publié et n'a pas été soumis à une autre revue. Son sujet a fait l'objet d'une proposition de communication (de type poster) à la Société française de neuropédiatrie et à la Société européenne de neuropédiatrie

Résumé

La physiopathologie de l'anévrisme intracrânien est encore mal connue. Une prédisposition génétique a souvent été évoquée. Nous présentons l'observation d'un enfant atteint d'un anévrisme intracrânien et d'un syndrome d'Angelman. Ce syndrome associe une déficience mentale sévère, un rire facile et inapproprié, une absence de langage, une dysmorphie faciale et des crises épileptiques. Il est génétiquement déterminé par une anomalie du chromosome 15. Les anévrismes intracrâniens sont parfois associés à des maladies héréditaires comme la polykystose rénale autosomique dominante. Par ailleurs, de nombreux gènes candidats ont été étudiés à la recherche de variants génétiques associés aux anévrismes intracrâniens. Nous nous posons donc la question d'une association fortuite ou d'une prédisposition génétique commune pour ces deux pathologies. Notre observation vient également étayer l'hypothèse d'une participation génétique à l'origine des anévrismes cérébraux.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Although the pathogenesis of cerebral aneurysms has been studied intensively, it is yet poorly understood. However, a genetic predisposition to this pathology has been often suspected. We describe a patient with both intracranial aneurysm and Angelman syndrome. Angelman syndrome is characterized by severe mental retardation, inappropriate laughter, absent speech, dysmorphic facial features and seizures. It is due to genetic abnormalities of chromosome 15. Cerebral aneurysms are sometimes associated with inherited diseases like autosomal dominant polycystic kidney disease. Moreover several candidate genes have been analysed, to search for genetic variants which might be associated with the occurrence of intracranial aneurysms. Our question is: is the association described in our observation fortuitous or do these diseases share a same genetic predisposition? Our observation also supports the hypothesis of a genetic participation in the genesis of cerebral aneurysms.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anévrisme intracrânien ; Syndrome d'Angelman

Keywords: Cerebral aneurysm; Angelman syndrome; Child

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sophiewitte@wanadoo.fr (S. Meyer Witte).

0929-693X/\$ - see front matter © 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.arcped.2004.12.020

L'anévrisme intracrânien de l'enfant est une affection rare dont la physiopathologie est discutée mais pour laquelle une prédisposition génétique est souvent suspectée. De nombreuses associations à des maladies héréditaires ont été rapportées dans la littérature. Nous rapportons la première observation de syndrome d'Angelman chez un nourrisson associé à un anévrisme cérébral. Le syndrome d'Angelman est lié d'un point de vue génétique à un phénomène d'empreinte génomique parentale sur le chromosome 15q11-q13.

Nous posons la question de l'association fortuite ou d'un facteur génétique commun au syndrome d'Angelman et à l'angiogenèse anormale.

1. Observation

M.D. est née à 35 semaines d'aménorrhée, dans un contexte de souffrance fœtale aiguë et d'infection maternelle. Le score d'Apgar était de 4 à la première minute puis de 10 à la cinquième minute après ventilation au masque. La période néonatale était marquée par une hypotrophie, une hypertonie périphérique et des troubles du comportement avec agitation incessante, hyperexcitabilité, pleurs fréquents. L'échographie cardiaque mettait également en évidence une communication interauriculaire. À sept mois, elle était hospitalisée pour l'exploration d'un retard psychomoteur. L'agitation persistait, associée à une gesticulation désordonnée et à de discrètes secousses des extrémités. Le reste de l'examen neurologique était sans particularité.

L'électroencéphalogramme (EEG) était lent, peu réactif, avec de grandes bouffées d'ondes lentes hypersynchrones. L'imagerie en résonance magnétique (IRM) encéphalique (Fig. 1) mettait en évidence une malformation vasculaire frontale gauche confirmée par l'angiographie (Fig. 2). Cette anomalie anatomique faisait poser la question de sa participation éventuelle au retard psychomoteur de l'enfant par le biais d'un vol vasculaire frontal chronique. Une indication opératoire était alors posée afin de prévenir le risque de complication.

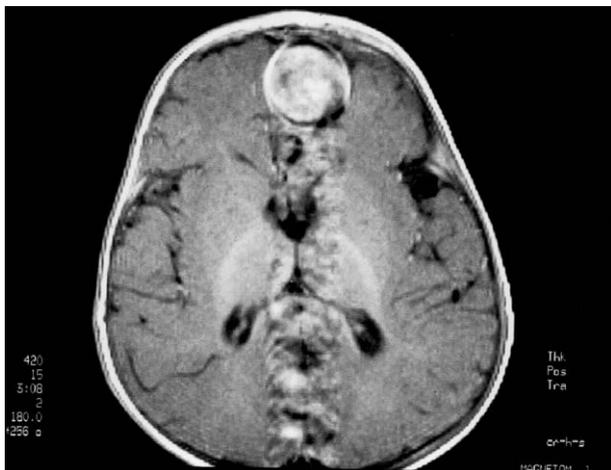


Fig. 1. IRM encéphalique. Coupe axonale pondérée T1 avec injection de gadolinium : existence d'une formation arrondie de 2 cm de diamètre, située à la partie interne du lobe frontal gauche, avec signal complexe traduisant un flux vasculaire.



Fig. 2. Artériographie carotidienne gauche de profil : opacification d'une volumineuse formation anévrysmale, se remplissant sur le temps artériel tardif.

L'intervention eut lieu à l'âge de 11 mois. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire montrait une ectasie artérielle développée à partir de la branche antérieure de la bifurcation de la cérébrale antérieure. Le traitement chirurgical n'a pas entraîné d'amélioration de la qualité de la relation et du comportement de l'enfant. À six ans et demi, l'examen neurologique mettait en évidence une microcéphalie et un syndrome tétrapyrâmidal. On notait des troubles de la relation et de la personnalité. La survenue d'éclats de rire immotivés au cours de l'examen, associée au retard psychomoteur et aux troubles du comportement, firent évoquer un syndrome d'Angelman. L'analyse moléculaire confirmait le diagnostic en montrant une anomalie de méthylation dans la région 15q11-13 (A. Moncla, P. Malzac, Marseille).

2. Commentaires

Harry Angelman a décrit le syndrome qui porte son nom en 1965. Il associe une déficience mentale sévère, un rire facile et inapproprié, une ataxie avec une motricité saccadée, un langage absent ou limité à quelques mots, une dysmorphie faciale avec microbrachycéphalie modérée et des crises épileptiques [1]. Le tracé EEG, avec des ondes lentes de haut voltage et des pointes diffuses, a été décrit par Boyd et al. [2]. L'incidence est estimée entre 1/10 000 et 1/20 000 [3,4]. Ce syndrome est génétiquement déterminé par une anomalie du chromosome 15, également en cause dans le syndrome de Prader-Willi. Ces deux syndromes sont le premier exemple d'empreinte génomique parentale en pathologie humaine. Les anomalies génétiques peuvent être classées en quatre groupes : délétion 15q11-13 du chromosome maternel, disomie uniparentale paternelle de la région 15q11-13, anomalie de la méthylation de la région 15q11-13, ou mutation ponctuelle du gène *UBE3A* maternel. Parfois, aucune anomalie génétique n'est encore mise en évidence [5].

Les anévrysmes intracrâniens sont exceptionnels chez l'enfant. L'incidence est encore plus faible avant l'âge de deux ans. Les anévrysmes intracrâniens de l'enfant ont certaines

particularités : une prépondérance masculine, une prédilection pour la circulation postérieure et la bifurcation carotidienne et la fréquence des anévrismes géants [6–10]. Ces spécificités pédiatriques suggèrent que les anévrismes intracrâniens de l'enfant pourraient correspondre à une entité physiopathologique distincte de ceux de l'adulte. L'étiologie des anévrismes intracrâniens, bien que souvent étudiée, reste aujourd'hui encore mal connue. Chez l'adulte, on évoque des facteurs endogènes (hémodynamiques, variations anatomiques du polygone de Willis, artériosclérose et réactions inflammatoires secondaires) et exogènes (tabac, alcool, médicaments). L'hypothèse d'une origine multifactorielle paraît la plus probable. Plusieurs arguments plaident en faveur d'une hypothèse génétique. Des études épidémiologiques ont montré que les parents au premier degré d'un patient atteint d'un anévrisme cérébral avaient un risque plus élevé pour eux-mêmes. La prévalence de ces anévrismes est plus grande dans certaines maladies héréditaires : syndrome d'Ehler Danlos de type IV, syndrome de Marfan, neurofibromatose de type 1 et polykystose rénale autosomique dominante [11]. De nombreux gènes candidats ont été étudiés à la recherche de variants génétiques associés à la présence d'anévrismes intracrâniens. Les gènes des composants de la matrice extracellulaire ont été suspectés. Peters et al. [12] ont comparé le profil d'expression génique des cellules d'un anévrisme intracrânien chez une enfant de trois ans à celui des cellules d'un vaisseau non dilaté de la même patiente. Ces auteurs ont mis en évidence une augmentation de l'expression des gènes des constituants de la matrice extracellulaire. Des polymorphismes du gène de l'endogline ont été retrouvés avec une plus grande fréquence chez les patients atteints d'un anévrisme cérébral dans la population japonaise [13]. Onda et al. ont mis en évidence une liaison génétique sur le chromosome 7q11 à proximité du gène de l'élastine [14].

3. Conclusion

L'association d'un syndrome d'Angelman à un anévrisme intracrânien n'a jamais été décrite dans la littérature. On peut s'interroger sur le caractère fortuit ou non de cette association. Le syndrome d'Angelman est dû à une anomalie géné-

tique de la région 15q11-13. L'anévrisme pourrait être dû à une anomalie génétique de la même région chromosomique. La présence d'une troisième anomalie, la cardiopathie, pourrait d'ailleurs être un argument dans ce sens.

Nous rapportons cette association afin d'évoquer l'hypothèse d'une participation génétique à l'origine des anévrismes cérébraux, étayée par cette nouvelle observation.

Références

- [1] Angelman H. "Puppet children". A report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965;7:681–8.
- [2] Boyd SG, Harden A, Patton MA. The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur J Pediatr* 1988;147:508–13.
- [3] Clayton-Smith J. Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: observations on 82 affected individuals. *Am J Med Genet* 1993;46:12–5.
- [4] Petersen MB, Brondum-Nielsen K, Hansen LK, Wulff K. Clinical, cytogenetic, and molecular diagnosis of Angelman syndrome: estimated prevalence rate in a Danish county. *Am J Med Genet* 1995;60:261–2.
- [5] Laan L, v Haeringen A, Brouwer OF. Angelman syndrome: a review of clinical and genetic aspects. *Clin Neurol Neurosurg* 1999;101:161–70.
- [6] Gerosa M, Licata C, Fiore DL, Iraci G. Intracranial aneurysms in childhood. *Childs Brain* 1980;6:295–302.
- [7] Matson DD. Intracranial arterial aneurysms in childhood. *J Neurosurg* 1965;23:578–83.
- [8] Ostergaard JR, Voldby B. Intracranial arterial aneurysms in children and adolescents. *J Neurosurg* 1983;58:832–7.
- [9] Patel AN, Richardson AE. Ruptured intracranial aneurysms in the first two decades of life. A study of 58 patients. *J Neurosurg* 1971;35:571–6.
- [10] Sedzimir CB. Intracranial hemorrhage in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1959;22:78.
- [11] Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1997;40:651–62.
- [12] Peters DG, Kassam AB, Feingold E, Heidrich-O'Hare E, Yonas H, Ferrell RE, et al. Molecular anatomy of an intracranial aneurysm: coordinated expression of genes involved in wound healing and tissue remodeling. *Stroke* 2001;32:1036–42.
- [13] Takenaka K, Sakai H, Yamakawa H, Yoshimura S, Kumagai M, Yamakawa H, et al. Polymorphism of the endoglin gene in patients with intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 1999;90:935–8.
- [14] Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, et al. Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet* 2001;69:804–19.