

Le syndrome de Prader Willi

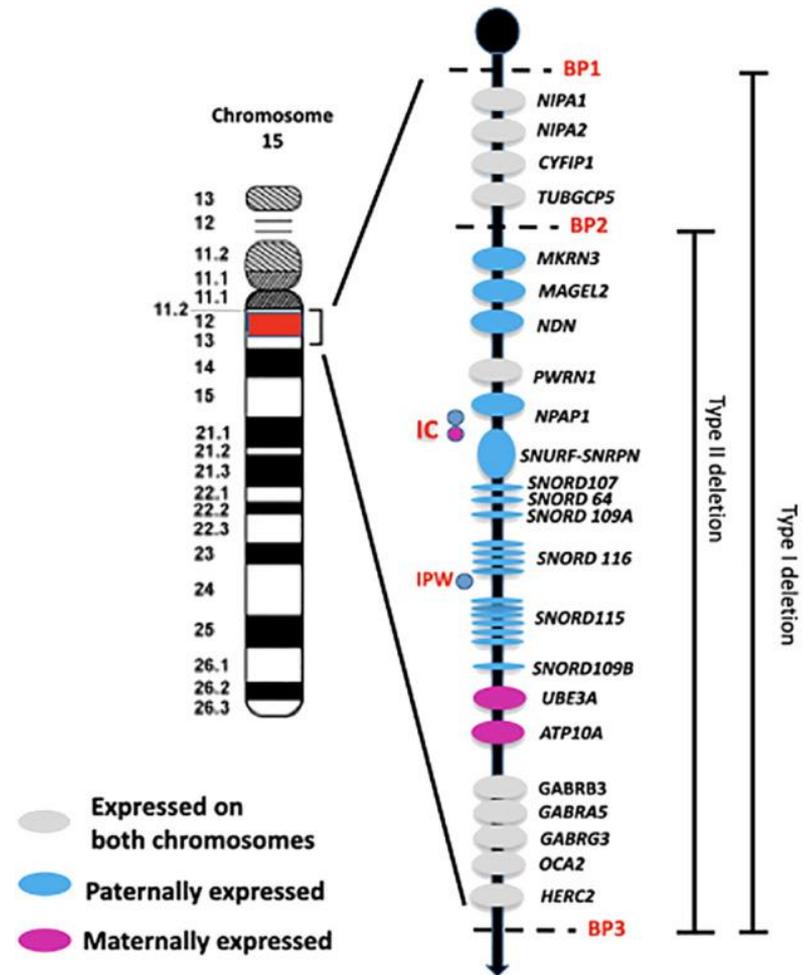
MB Saade PH, CHU Rennes

Définition

- Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique
- A la naissance:
 - Diminution du tonus musculaire et des difficultés à s'alimenter.
- Au cours de la vie:
 - Perturbation de fonctions : métabolisme, croissance, puberté, respiration, sommeil, sensibilité à la douleur, contrôle des émotions, résistance au stress.
 - Dépense de calories ↓ et prise aliments ↑
 - Difficultés d'apprentissage et troubles du comportement
- Intensité variable des manifestations d'un individu à l'autre

La génétique

- **Empreinte parentale >90% des cas**
- délétion 15q11q13 du chromosome 15 paternel
- ou disomie 15 maternelle
- de novo
- risque de récurrence inférieur à 1%
- réarrangements chromosomiques chromosome 15
- ou microdélétions atypiques du centre de l’empreinte
- ou du cluster SNORD116.
- récurrence: 50%



Un diagnostic précoce

- Incidence: 1 / 20 000 naissances
- Prévalence: 1 sur 50 000 naissances
- Age au diagnostic moyen 18 jours de vie.
- quelques cas diagnostic plus tardif

Quels signes cliniques ?

- En anténatal - immobilisme fœtal du dernier trimestre de la grossesse - Hydramnios - pseudoarthrogrypose à l'échographie
- - +/- Retard de croissance intrautérin
- De la naissance à 2 ans – Hypotonie, difficultés de succion, petits pieds et mains, lèvre supérieure fine, yeux en amandes - Faibles interactions sociales – Retard acquisitions - Petite taille associé à une accélération du poids – garçon: testicules non descendus

Quels signes cliniques ?

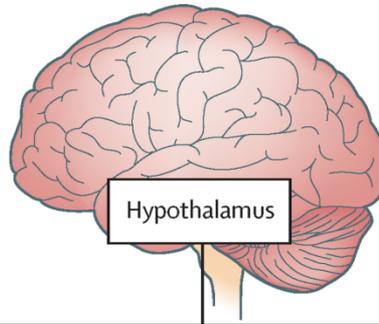
- De 6 à 12 ans - idem- Pensées++ pour la nourriture – Hyperphagie, prise de poids excessive, risque d'obésité si contrôle insuffisant (accès alimentation)
- De 13 ans à l'âge adulte - idem- troubles du comportement possibles (en relation avec l'alimentation), colères, puberté non acquise ou incomplète

Comment expliquer ? Le rôle de l'hypothalamus

- Structure cerveau régule les fonctions hormonales et certains comportements :
 - sensation de faim et de satiété.
 - Contrôle du poids:
ghreline sécrétée par l'estomac, agit au niveau de :
l'hypothalamus : appétit ↑, prise alimentaire ↑
 - Augmentation anormale de la quantité de ghreline + dérèglement de l'hypothalamus: satiété plus tardive, envie de manger plus fréquemment et plus.
-

Comment expliquer ? Le rôle de l'hypothalamus

- Régulation des hormones impliquées dans le développement sexuel.
 - développement pubertaire incomplet.
- Retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance.
- Troubles respiratoires, thermorégulation, résistance à la douleur, diminution de la résistance au stress
- Troubles du comportement.



Hypothalamus

Endocrine dysfunction and metabolic disorders
Growth hormone deficiency
Hypogonadism
Hypothyroidism
Corticotropin deficit
Premature pubarche
Diabetes

Eating disorders and impaired appetite regulation
Ghrelin ↑
Oxytocin ↑
Anorexia → hyperphagia

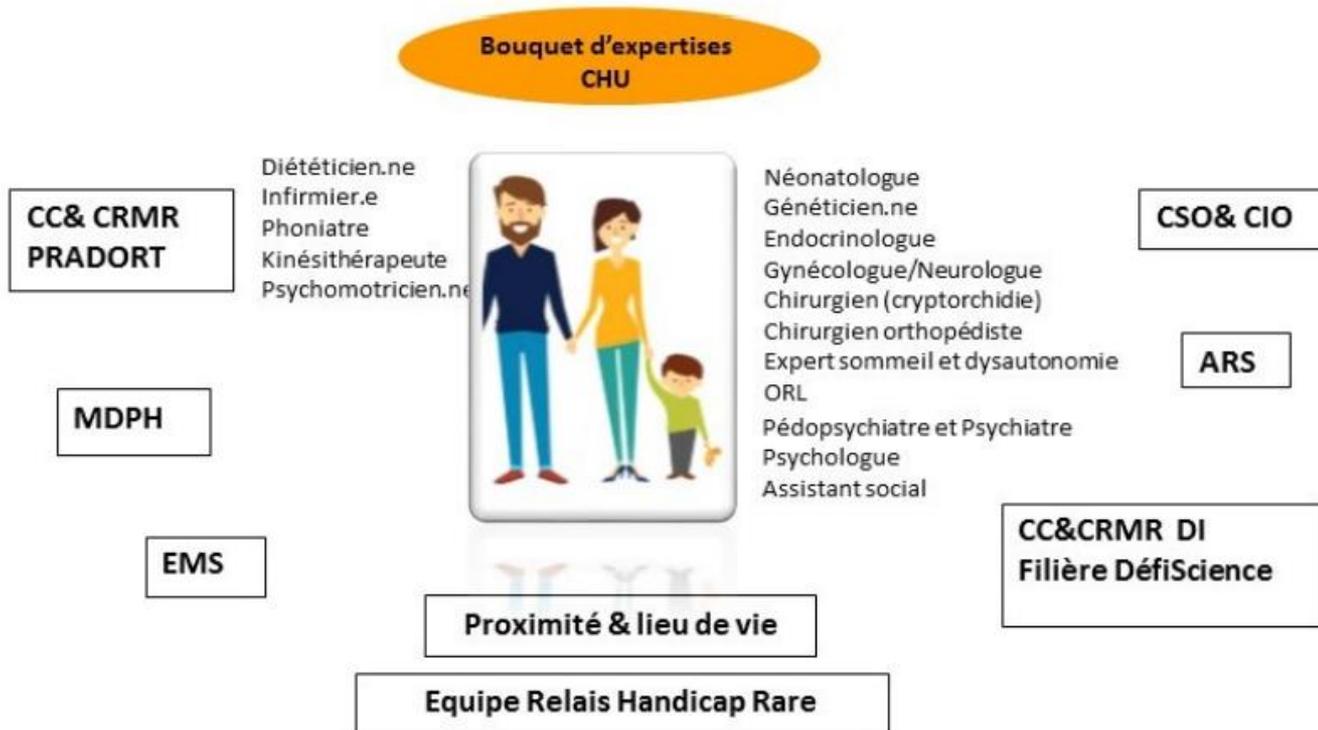
Behaviour troubles
Emotions
Addictions
Social disabilities

Dysautonomia
Temperature dysregulation
Hydroelectrolytic disorders
Gastrointestinal problems
Cardiovascular dysregulation

Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction [Prof Maithé Tauber, MD, The Lancet 2021](#)

La prise en charge

SPW = Prise en charge multidisciplinaire précoce dès le diagnostic



trajectoire développementale particulière

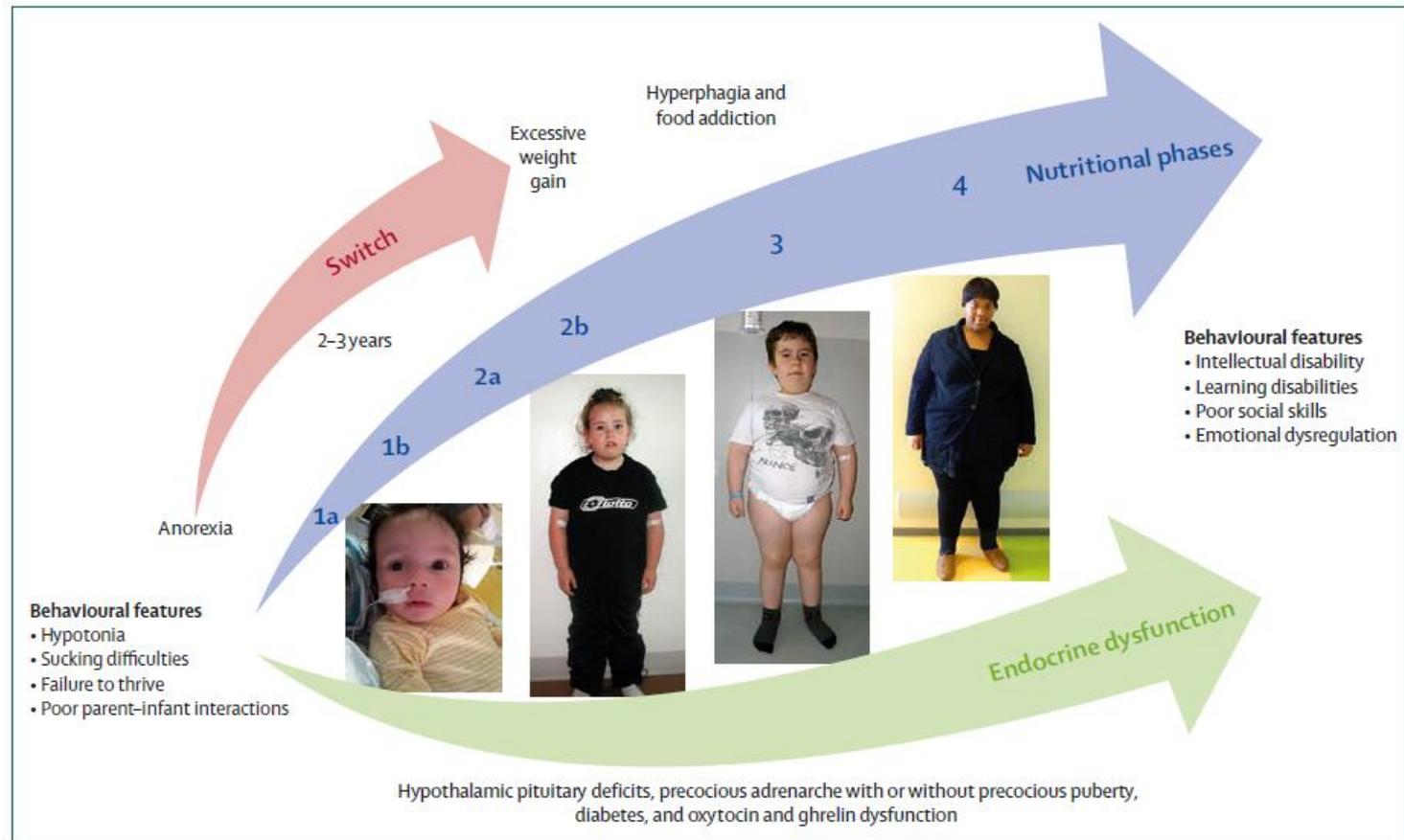


Figure 1: Natural history of Prader-Willi syndrome

Written informed consent was obtained from all patients or their guardians.

Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction [Prof Maithé Tauber, MD, The Lancet 2021](#)

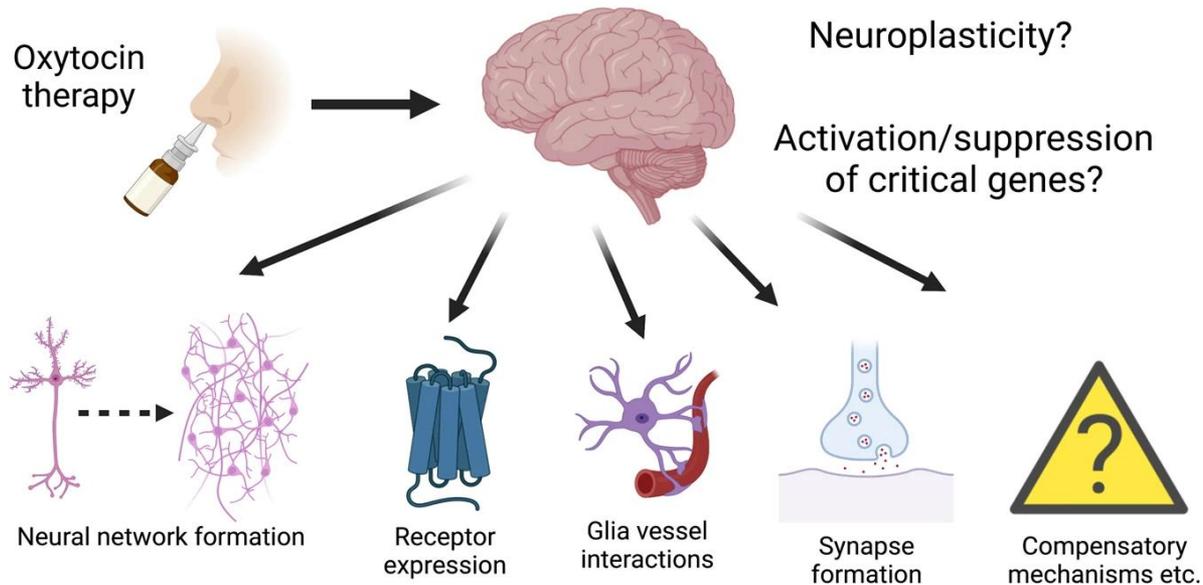
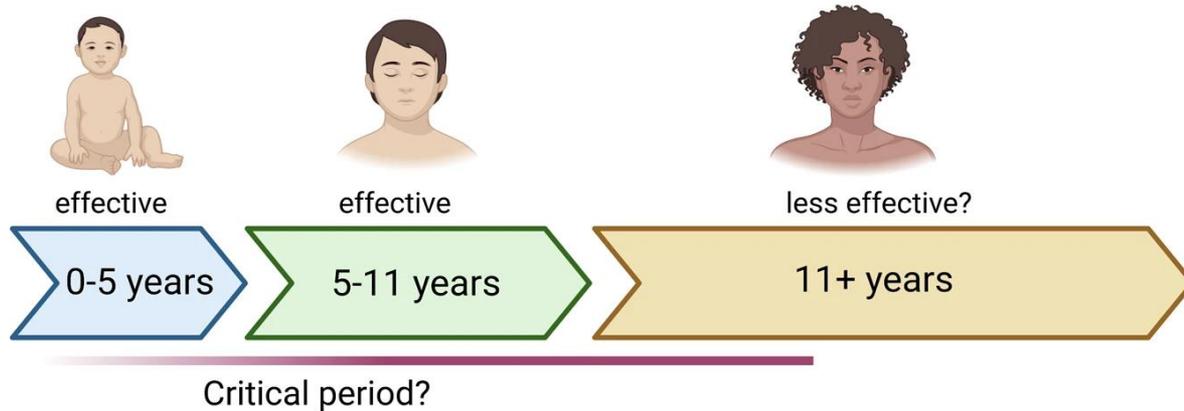
Le suivi: sur le plan endocrinologique

	Petite enfance (0-3 ans)	Enfance et adolescence	Adulte	Précisions
Croissance : Taille, poids, périmètre cranien	Tous les 3 mois la 1 ^{re} année, puis tous les 6 mois sauf en cas d'aggravation ou de complication de la prise de poids	Tous les 6 mois sauf en cas d'aggravation ou de complication de la prise de poids	Poids et IMC tous les 6 mois	- Recherche d'un ralentissement de la croissance et d'une prise pondérale inadéquate (trop faible ou trop forte)
Corpulence : - IMC - Composition corporelle/DMO par absorptiométrie biphotonique (DEXA) - Calorimétrie	- Systématique à chaque visite - 1 fois vers 3 ans environ si possible - Non	- Systématique - Evaluation régulière si possible, à partir de 4 ans puis tous les 3 ans Si nécessaire	- Systématique - DEXA au moins 1 fois; DMO tous les 2/3 ans selon contexte - Tous les 3/5 ans si nécessaire	- Contrôler la prise pondérale excessive par l'alimentation, l'activité physique et le traitement par GH - La DPX si réalisable régulièrement permet d'étudier plus finement l'évolution de la composition corporelle - La calorimétrie pour étudier la dépense énergétique de repos n'est pas nécessaire si l'évolution est satisfaisante. Elle peut permettre parfois de réajuster les apports alimentaires
Evaluation pubertaire et hypogonadisme - Examen clinique des organes génitaux externes - Echographie testiculaire ou pelvienne - Age osseux	- Systématique à chaque consultation - Non	- Systématique à chaque consultation - Avant l'induction pubertaire et au cours du traitement par stéroïdes - 1/an dès l'âge de 4 ans	- Régulièrement tous les ans - En fonction des besoins - Non	- Diagnostic et traitement d'un trouble pubertaire ou adrénararchie précoce - Une attention particulière doit être portée sur l'apparition précoce de la pilosité pubienne et l'avance trop rapide de la maturation osseuse dès l'âge de 4 ans

Ocytocine

- Traitement par Ocytocine chez le nouveau-né
- étude 2017: traitement précoce des nourrissons avec un SPW
- ocytocine intranasale sur une courte durée:
- amélioration des troubles de l'oralité, communication et habiletés sociales, effets durables sur le long terme.
- Une étude Européenne de phase 3 en 2020.
- ATU pour les nourrissons de moins de 6 mois actuellement disponible.
- Bénéfices sociaux, endocriniens et métaboliques.
- *fenêtre biologique d'un traitement précoce qui peut modifier la trajectoire du syndrome de Prader-Willi (2025, Tauber)*

Critical period theory for intranasal OT treatment in PWS and SYS



Althammer, F., Muscatelli, F., Grinevich, V. *et al.* Oxytocin-based therapies for treatment of Prader-Willi and Schaaf-Yang syndromes: evidence, disappointments, and future research strategies. *Transl Psychiatry* **12**, 318 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41398-022-02054-1>

Le traitement par hormone de croissance (GH) chez l'enfant

- Déficitaire ou non en GH
- Bonne tolérance, bénéfique sur composition corporelle augmentation masse musculaire et diminution masse grasse
- augmentation vitesse de croissance et de la taille finale
- Dans les premiers mois de vie:
 - initié par pédiatre endocrinologue et jusqu'à la fin de croissance
 - polysomnographie ou polygraphies au préalable
- Chez le plus grand:
 - s'assurer de l'absence de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et/ou hypoventilation nocturne non traitées qui contre-indiqueraient transitoirement le démarrage du traitement.

Le traitement par hormone de croissance (GH) chez l'enfant

- Effet bénéfique sur composition corporelle des patients adultes atteints du SPW, qu'ils soient déficitaires ou non
- effet néfaste à l'arrêt du traitement pendant la période de transition
- En fin de croissance : Test stimulation GH
 - si la réponse au test est insuffisante, reprend le traitement à la dose de fin de croissance.
 - si la réponse au test est suffisante, selon souhait patient arrêt GH et suivi clinique

Les hormones thyroïdiennes

- Hypothyroïdie d'origine hypothalamique
- TSH basse ou normale avec des taux de T4L abaissés.

Les hormones sexuelles

- Traitement par les stéroïdes sexuels pour l'induction, la promotion et le maintien pubertaire
- Garçons : Injections mensuelles de testostérone
 - Augmentation de l'agressivité et de l'excitation possible
 - Débuter avec des doses faibles et adapter en fonction des signes cliniques.
- Filles:
 - traitement oestrogénique transcutané
 - Débuter par doses très faibles (1/4 de patch à augmenter progressivement).
 - Puis traitement oestroprogestatif et ou contraception
 - Certaines adolescentes démarrage spontané de la puberté, incomplète
 - Surveillance osseuse

L'hydrocortisone

- insuffisance corticotrope rare (1%)
- Fatigabilité + surveillance biologique
= Traitement par hydrocortisone
- Traitement de l'adrénarchie précoce et/ou agressive:
 - Hydrocortisone possible pour diminuer maturation osseuse excessive avec une efficacité dans certains cas.
 - traitement par anti-aromatase parfois
 - optimiser la taille adulte.
 - Bénéfice GH sur la taille adulte très diminué si accélération de la maturation osseuse++.

	Petite enfance (0-3 ans)	Enfance et adolescence	Adulte	Précisions
Oralité : - Consultation phoniatre - Suivi orthophonique - Radioscopie de la déglutition - Orthodontiste	- Systématique, au moins 1 fois avant l'âge de 3 mois - tous les 3 mois la 1re année, puis tous les 6 mois - Systématique, au moins 1 fois - Non	- Systématique, au moins 1 fois - Évaluation annuelle au minimum - 1 fois vers 4 ans et si problème persistant - Au moins 1 fois et si besoin	- si besoin - Si possible suivi continu - Au moins 1 fois et de manière répétée si besoin - Si besoin	- Les troubles de l'oralité sont présents toute la vie - Rééducation orthophonique à poursuivre toute la vie - Troubles dysphagiques souvent silencieux. Le diagnostic est fait par la radioscopie avec transit œsophagien
Troubles digestifs : - Constipation - Ballonnements - Grattage rectal	Rechercher systématiquement à chaque consultation à l'interrogatoire et à l'examen			- Il existe des troubles du transit, souvent des ballonnements et parfois des diarrhées. La constipation est fréquente. - Parfois peu de plaintes alors que présence de signes d'occlusion
Comportement alimentaire	Systématique à chaque consultation Adaptation des apports caloriques à la prise pondérale (IMC) ; tous les mois pendant les 6 premiers mois, puis tous les 6 mois pendant l'enfance, 1 fois/an chez l'adulte			- Il est au centre du syndrome, à tout âge, et est variable selon l'âge et l'environnement. Etre attentif à un changement brutal inexplicable qui peut être un signe de décompensation psychiatrique
Évaluation de la sédentarité et de l'activité physique	Systématique à chaque consultation			- Evaluation de l'aptitude à l'effort en cas d'obésité très sévère et 1 fois au moins chez l'adulte - Il faut lutter au quotidien contre l'inertie c'est-à-dire la difficulté à initier le mouvement

PEC diététique: chez le nourrisson

- Précoce, dès la naissance, suivi personnalisé indispensable .
- Troubles de l'oralité (succion/déglutition)
- Stimuler l'oralité, prévenir les fausses routes (souvent silencieuses intérêt radioscopie de succion/déglutition)
 - Sonde nasogastrique: 80% dès la naissance si refus de téter et/ou absence sensation de faim, trouble de la succion/déglutition, fatigabilité associée à l'hypotonie.
 - En complément de la tétée
- Spécialiste de l'oralité

PEC Dietetique; Chez le grand enfant et l'adulte

- Dépense énergétique de repos plus basse
- Appétence pour l'alimentation
 - Adapter l'apport calorique en fonction de la dépense énergétique
 - Mode alimentaire structuré avec des repas réguliers
 - Alimentation équilibrée et réduite en calories
 - Prévention et le dépistage de l'ingestion de produits alimentaires ou non alimentaires non comestibles doivent être réalisés
 - Hydratation correcte – possible aromatiser l'eau sans la sucrer et/ou l'eau épaissie ou légèrement gazeuse
 - Collaboration entre intervenants médicaux (médecin, pédopsychiatre...) et paramédicaux (psychologue, orthophoniste, diététicien)
- Activité physique régulière ++ (éducateur médicosportif ou APA)

Troubles du sommeil

	Petite enfance (0-3 ans)	Enfance et adolescence	Adulte	Précisions
Troubles du sommeil 1) Respiratoires - Recherche de signes cliniques (apnées, stridor, ronflements) - Polysomnographie 2) Sommeil - Réveils nocturnes - Hypersomnie - Somnolence diurne excessive (Epworth) - Narcolepsie - Cataplexie	- Systématique à chaque consultation - Systématique, au moins 1 fois avant GH et 1 fois après - Systématique - Systématique - Systématique	- Systématique à chaque consultation - Au moins 1 fois et si signes cliniques avec tests itératifs de latence d'endormissement diurne si nécessaire - Systématique - Systématique - Systématique - Systématique	- Systématique à chaque consultation - Au moins 1 fois avec capnographie et si signes cliniques avec tests itératifs de latence d'endormissement diurne si nécessaire - Systématique - Systématique - Systématique - Systématique	- Ils font partie des signes dysautonomiques du syndrome - Troubles du contrôle central de la respiration et syndrome obstructif du fait de l'obésité - Indispensables à rechercher car aggravent la fatigabilité de ces personnes - Fréquentes : rechercher narcolepsie et/ou cataplexie

► Traitement de la narcolepsie ou de l'hypersomnie

- Besoins de sommeil supérieure à la moyenne
- Hygiène de sommeil: heures de lever et de coucher régulières
- Siestes programmées
- Traitements médicamenteux: possibles

Troubles du comportement et troubles psychiatriques

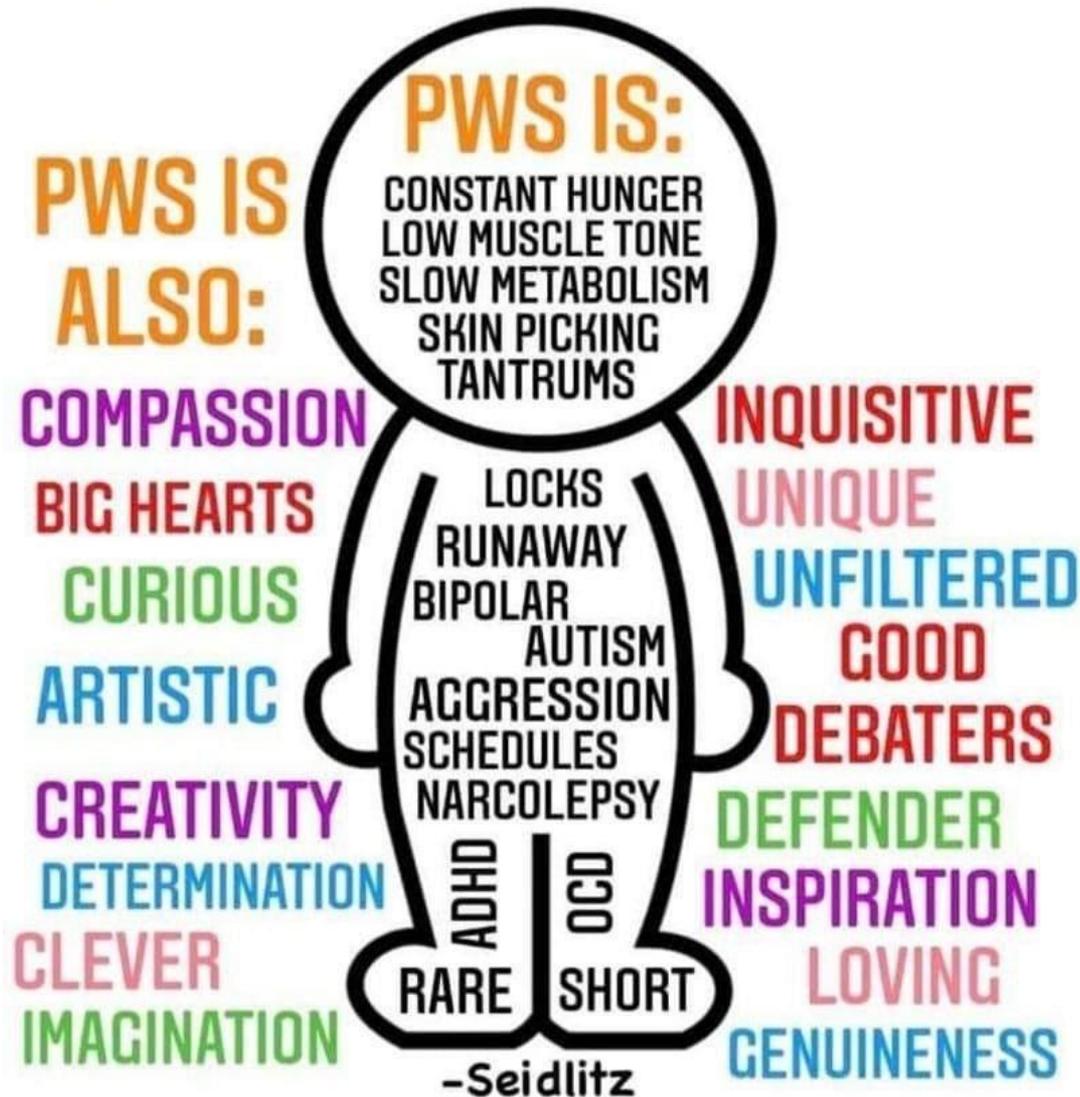
- Possible à tout âge (> adolescence / début adulte)
- Diminution de la qualité de vie
- Troubles du comportement alimentaire constants:
 - intensité variable
 - Changement brutal du comportement alimentaire: indicateur de décompensation psychique.
 - Préoccupation pour la nourriture+++ (environnement structuré et stimulation d'autres intérêts a favoriser)
- Troubles cognitifs :
 - variabilité
 - Intégration en milieu ordinaire et autonomie complexe

Les troubles du comportement et psychiatriques

- Vulnérabilité: appétence alimentaire .
 - Protection juridique à l'âge adulte presque toujours nécessaire.
- Forme de rigidité
- peu de sens figuré (utiliser l'écrit ou le visuel)
- Difficultés avec les notions de temps, espace et de causalité
- Compulsions, Grattages, forme de rigidité
- labilité émotionnelle
- Troubles psychiatriques (dépression, psychose...):
 - peuvent nécessiter un traitement

- Intérêt d'une évaluation psychiatrique précoce: prévention
- Et régulièrement par la suite
- Accompagnement psychothérapeutique (individuel / groupe)

Prader-Willi Syndrome



Conclusion

- Syndrome de Prader-Willi pathologie complexe
- Prise en charge multidisciplinaire pour améliorer la qualité de vie des personnes affectées.
- Gestion appropriée des troubles alimentaires, la surveillance de la croissance et un soutien psychologique, pour permettre une vie relativement stable et épanouie.
- Sensibilisation à ce syndrome et recherche scientifique rôles clé dans l'amélioration des soins et des stratégies d'accompagnement
- Terrains de progression: coordination, hôpitaux de jours, groupes de paroles
- Ravie d'en discuter avec vous

- Merci de votre attention !