

Le syndrome de Prader-Willi

Dr G. DIENE¹, Dr A. POSTEL-VINAY², Dr G. PINTO³, Pr M. POLAK³⁻⁴, Pr M. TAUBER¹

¹Centre de Référence du Syndrome de Prader-Willi, Service d'Endocrinologie, Hôpital des Enfants, Toulouse.

²Service de Génétique Médicale, ³Service d'Endocrinologie pédiatrique, ⁴INSERM EMI 0363, Hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris.

Mots clés: Syndrome de Prader-Willi, obésité, hormone de croissance, empreinte génomique

Key words: Prader-Willi syndrome, obesity, growth hormone, genomic imprinting

Résumé :

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique rare, qui se caractérise par un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire associé à une hypotonie majeure pendant la période néonatale et les deux premières années de vie ; puis de l'enfance à l'âge adulte, les problèmes principaux sont l'apparition d'une hyperphagie avec le risque d'obésité morbide, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement voire des troubles psychiatriques majeurs. Il est dû à une anomalie du chromosome 15 et concerne 1 cas sur 25 000 naissances. A la naissance, ces enfants présentent une hypotonie particulièrement sévère qui s'améliore partiellement. Elle explique les troubles de la succion-déglutition et le décalage des acquisitions. Il existe également un syndrome dysmorphique discret mais constant, au niveau de la face associé à des extrémités petites. Dès l'âge de 2 ans, il y a un risque d'installation d'une obésité sévère, due à une absence de satiété avec une hyperphagie qui s'aggrave rapidement et qui explique une grande partie de la morbidité et de la mortalité de ces patients. On observe des anomalies hypothalamo-hypophysaires, associant un retard statural dû à un déficit en hormone de croissance et un développement pubertaire incomplet. Le déficit intellectuel est rarement majeur et est extrêmement variable d'un enfant à l'autre. Il est associé à des difficultés d'apprentissage et d'expression orale majorées par les troubles

psychologiques et comportementaux quand ils sont présents. Il s'agit d'une affection très hétérogène sur le plan clinique et génétique. Il y a aujourd'hui un consensus parmi les experts sur le fait que la suspicion diagnostique de la maladie est clinique (critères d'Holm *et al.* de 1993, revus en 2001) et sa confirmation génétique. Ces anomalies génétiques sont souvent accidentelles et sporadiques et les cas familiaux sont très rares, ce qu'il faut expliquer aux couples concernés, au cours d'une consultation de génétique. Il est nécessaire de mettre en place une prise en charge globale et multidisciplinaire. Le diagnostic et la prise en charge précoce ainsi que l'utilisation d'hormone de croissance ont transformé la qualité de vie de ces enfants. Il n'y a pas encore de recul sur l'effet du traitement à l'âge adulte, en particulier sur les troubles du comportement et l'autonomie. Chez l'adulte, les complications, liées à la maladie et essentiellement à l'obésité ainsi que les difficultés d'autonomie, restent encore très importantes.

Abstract:

Prader-Willi syndrome is a rare genetic disorder, affecting 1 out of 25,000 births, in which a critical region of chromosome 15, the 15q11-q13 region, is affected. At birth, PWS infants exhibit severe hypotonia that partially improves, explaining in part suckling and swallowing troubles and the delay in psychomotor development. Characteristic facial features (dysmorphic syndrome) and very small hands and feet are frequently observed at this age. After this initial phase, the most striking signs appear: hyperphagia and absence of satiety often leading to severe obesity in affected children as young as two years. The situation may deteriorate quickly without adequate outside controls and explains in great part the morbidity and mortality of these patients. Other endocrine abnormalities in association with the hypothalamic-pituitary abnormalities contribute to the clinical picture of short stature due to a growth hormone deficiency and incomplete pubertal development. The degree of mental retardation varies widely from one child to another. It is associated with learning disabilities

and impaired speech and language development worsened by psychological and behavioural troubles. The expert consensus is that diagnosis should be based on clinical criteria (Holm's criteria of 1993, revised in 2001) with confirmation by genetic study. Most cases are sporadic and familial cases are rare, those informations should be given as genetic counselling. It is necessary to set up a global and multidisciplinary management. Early diagnosis, early multidisciplinary care and growth hormone treatment have greatly improved the quality of life of these children. We have no long term data on the effect of GH treatment in adults, on behavioural troubles and autonomy of the persons. In adults, complications particularly linked to obesity and problems of autonomy are still very important.

Définition:

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique rare, décrite pour la première fois en 1956 par Prader, Labbhart et Willi (24) qui se caractérise par un dysfonctionnement hypothalamohypophysaire associé à une hypotonie majeure pendant la période néonatale et les deux premières années de vie ; puis de l'enfance à l'âge adulte, les problèmes principaux sont l'apparition d'une hyperphagie avec le risque d'obésité morbide, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement voire des troubles psychiatriques majeurs.

Epidémiologie :

Le SPW est la cause la plus fréquente d'obésité syndromique. L'incidence à la naissance est estimée à 1/25 000 (27,32).

Description clinique :

Le tableau clinique évolue en plusieurs phases: à la naissance, ces enfants présentent une hypotonie particulièrement sévère nécessitant le plus souvent une hospitalisation prolongée de quelques semaines à plusieurs mois en néonatalogie. Cette hypotonie axiale s'accompagne aussi de troubles de la succion-déglutition entraînant des difficultés alimentaires et souvent une prise de poids insuffisante. L'hypotonie s'améliore partiellement mais persiste toute la vie

et explique en partie, le retard d'acquisition de la marche (acquise en moyenne à 24 mois), la dysarthrie et les difficultés masticatoires, ainsi que la faiblesse des muscles respiratoires à l'origine chez le jeune enfant d'infections respiratoires récidivantes. Il existe également un syndrome dysmorphique discret mais constant, au niveau de la face (Figure 1) associé à des extrémités petites (mains et pieds) qui à cet âge et devant l'hypotonie, évoque le diagnostic.

Figure 1 : Dymorphie faciale

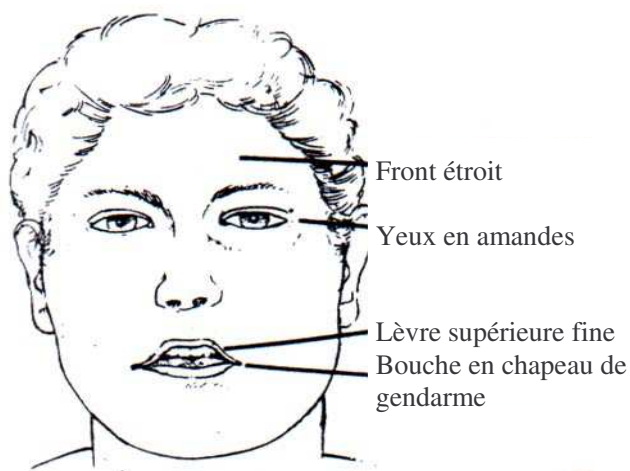


Figure 1 : Characteristic facial features

Après cette phase initiale, les signes plus évocateurs apparaissent, avec la constitution d'une obésité d'installation précoce, dès l'âge de 2 ans, sévère, due à une hyperphagie et à une diminution de la dépense énergétique de base. La recherche constante de nourriture est probablement due à un défaut du système complexe de régulation de la satiété non connu aujourd'hui de manière précise (10). Cependant l'importance des troubles du comportement alimentaire est variable et semble moins envahissante lorsqu'une surveillance de l'équilibre alimentaire est instaurée lors de la première année de vie.

D'autres anomalies endocriniennes en relation avec des anomalies hypothalamo-hypophysaires font partie du tableau, associant un retard statural dû à un déficit en hormone

de croissance retrouvé dans plus de 50% des cas (3), un développement pubertaire incomplet en relation avec un hypogonadisme partiel. Ceci explique en partie l'accentuation du retard de taille pendant le période pubertaire passant de -2 DS avant la puberté à -2,6 DS pour les filles et à -2,7 DS pour les garçons en taille finale (16). Cet hypogonadisme entraîne chez le garçon une cryptorchidie (100% des cas dans deux publications (7,11)) et beaucoup plus rarement un micropénis (6%). On observe chez la fille le plus souvent un développement mammaire spontané et parfois des menstruations qui sont retardées, irrégulières et de faible abondance. 56% des femmes présentent une aménorrhée primaire ; deux grossesses ont été rapportées dans la littérature (7). Dans tous les cas, la puberté est lente et incomplète. Les données récentes sont en faveur d'un hypogonadisme à la fois central et périphérique en particulier chez le garçon (11).

Le déficit intellectuel est rarement majeur et est extrêmement variable d'un enfant à l'autre, QI moyen de 60 (34). Il est associé à des difficultés d'apprentissage (33,34) et d'expression orale majorés par les troubles psychologiques et comportementaux quand ils sont présents (30). Les tableaux psychiatriques à type de névroses ou psychoses sont rares chez l'enfant. Par contre il existe des troubles du comportement qui sont variés, non spécifiques par leur type mais évocateurs par leur intensité et leur mode de déclenchement : crises brutales de colère incontrôlable survenant souvent à l'occasion de frustrations mineures pouvant aboutir à des violences physiques contre l'entourage ou à la destruction d'objets environnants, comportements obsessionnels avec répétitions verbales, et tendance dépressive. Comme pour toutes les autres atteintes, il existe une extrême variabilité du tableau clinique psychiatrique (2,25,35). Récemment, des lésions cérébrales de la substance blanche ont été mises en évidence dans une étude portant sur 17 sujets présentant un SPW âgés de 0,9 à 39 ans : seuls les sujets âgés de plus de 18 ans présentent ces anomalies (20). Une autre étude (36) montre également des anomalies de zones précises du cerveau.

L'hypotonie musculaire régresse dans les premières années de vie mais il persiste une diminution de la masse musculaire, une fatigabilité à l'effort et une maladresse en psychomotricité. De même il demeure des difficultés articulaires qui peuvent gêner l'élocution.

On peut aussi observer :

-sur le plan orthopédique : un risque plus élevé de luxation des hanches et de scoliose (environ 5 fois plus fréquentes que dans la population générale).

-sur le plan ophtalmologique : un strabisme fréquent ainsi qu'un risque plus élevé de myopie, d'astigmatie ainsi que d'hypermétropie.

- sur le plan dermatologique : des lésions cutanées de grattage qui apparaissent surtout à partir de l'âge de 6 ans et qui peuvent devenir très invalidantes d'autant qu'il existe une diminution de la sensibilité à la douleur.

- des troubles de la régulation thermique avec des enfants ayant soit peu de fièvre en cas d'infection, ou des épisodes de fièvre inexplicables d'origine centrale.

- sur le plan neurologique : il peut survenir des épisodes convulsifs.

- sur le plan du sommeil : on observe des perturbations du cycle et/ou un endormissement diurne excessif.

- des troubles respiratoires nocturnes avec des apnées centrales et obstructives même en l'absence d'obésité.

- sur le plan dentaire : le risque de carie, d'anomalie de l'émail est plus élevé que dans la population générale, pouvant être expliqué par une salive épaisse.

- sur le plan digestif : une fragilité intestinale et des difficultés de vomissement en rapport avec un tonus vagal déficient.

- sur le plan hématologique: une fragilité vasculaire avec hématomes faciles.

A l'âge adulte, la morbidité et la mortalité sont conditionnées en premier lieu par l'obésité et les complications qui en découlent : diabète, complications cardio-vasculaires et respiratoires, lymphoedème et troubles trophiques (26). Par ailleurs, l'aménorrhée secondaire favorise la survenue d'une ostéoporose et l'augmentation du risque de fractures. L'autonomie complète est rarement atteinte. De très rares cas de grossesses ont été rapportés.

Etiologie :

1) L'empreinte génomique parentale

Dès sa première description en 1956, une étiologie génétique avait été soupçonnée, mais elle n'a été démontrée qu'en 1985 par la mise en évidence d'une délétion de petite taille sur le chromosome 15 dans la région 15q11-q13. Le SPW illustre en pathologie humaine le phénomène d'empreinte génomique (13,22). Les gènes situés dans la région 15q11-q13 sont exprimés différemment selon qu'ils sont situés sur le chromosome d'origine paternelle ou maternelle. Le dénominateur commun des différentes anomalies génétiques du SPW est l'absence de contribution des gènes de la région 15q11-q13 d'origine paternelle au patrimoine héréditaire de l'enfant atteint (absence ou perte de fonction). L'absence de l'expression de cette partie du chromosome 15 d'origine paternelle est responsable du SPW.

Trois mécanismes sont en cause :

- délétions interstitielles touchant la région 15q11-q13 du chromosome 15 d'origine paternelle, observées dans 70 % des cas ; rarement (moins de 5% des cas), il s'agit d'une translocation déséquilibrée, survenue le plus souvent *de novo*.
- disomie uniparentale maternelle retrouvée dans 25 à 30% des cas, les deux chromosomes 15 présents provenant alors de la mère.
- dans un très faible nombre de cas (1 à 2 %), on retrouve une mutation d'empreinte impliquant cette région du chromosome 15 : il s'agit de microdélétions indétectables en

cytogénétique qui affectent un domaine appelé « centre de l’empreinte ». Ce domaine joue un rôle crucial dans le contrôle au niveau des gènes cibles de la région 15q11-q13 du mécanisme de l’empreinte.

Ces anomalies sont souvent accidentelles et sporadiques et n’ont pas de risque de récurrence pour une autre grossesse; les cas familiaux sont très rares. Cependant, le risque de récurrence est élevé dans les cas de mutation d’empreinte et de translocation si celles-ci sont transmises par le père

2) Les gènes impliqués dans le SPW

Ces gènes sont regroupés sur une distance de deux millions de paires de bases (2Mpb), ce qui représente environ la moitié de la région 15q11-q13. L’analyse moléculaire fine des délétions en 15q11-q13 a permis de cartographier trois principaux sites de cassure, baptisés BP1 (pour *Break point 1*) pour le plus centromérique, BP2, et BP3 pour le plus télomérique. Ces sites sont constitués de séquences dupliquées, les duplicons *ERC2-DUP* qui sont à l’origine du remaniement chromosomique. Ces trois sites de cassure provoquent deux classes de délétions communément appelées type 1 lorsqu’elles s’étendent de BP1 à BP3 et type 2 lorsqu’elles sont comprises entre BP2 et BP3 (la délétion de type 1, plus étendue, englobe donc la délétion de type 2). Plusieurs gènes candidats existent dans la région critique impliquée dans le SPW :

- Le gène *small nuclear ribonucleoprotein N (SNRPN)* est localisé dans l’intervalle minimal du SPW. Chez l’homme, comme chez la souris, il existe une empreinte maternelle du gène *SNRPN*, ce qui est en faveur de l’hypothèse de la responsabilité de l’absence du produit de ce gène *SNRPN* dans le SPW. Récemment, la mise en évidence dans quelques cas de SPW, d’anomalies dans la région 15q proximale respectant la fonction du gène *SNRPN* d’origine paternelle a cependant relancé le débat sur le rôle exact de ce gène dans le déterminisme de la maladie.

- Le gène *Necdin* est probablement impliqué dans le phénotype du SPW. Ce gène est soumis à l’empreinte maternelle et s’exprime dans les tissus neuronaux différenciés, en particulier au niveau hypothalamique, et son expression n’est pas retrouvée chez les sujets atteints du SPW. *Magel 2* est un gène de la même famille que *Necdin* et code pour une protéine qui s’exprime dans le système nerveux central.

- Les gènes codant pour les petits ARN nucléolaires (snoARN) pourraient jouer un rôle majeur par leur propriété de modifier les isoformes de certains récepteurs de la sérotonine et leur expression génique.

3) Relations génotype phénotype

Le SPW est caractérisé par une hétérogénéité phénotypique qui a fait très tôt l’objet de tentatives de corrélations avec les deux types d’anomalies génétiques les plus couramment observées (12). Ainsi, il a été initialement montré que les phénotypes les plus typiques étaient ceux liés aux délétions 15q13-q11. Comparativement, les phénotypes associés aux disomies uniparentales maternelles comportent des caractéristiques physiques atténuées avec notamment une absence d’hypopigmentation et des performances cognitives globalement meilleures.

Il n’y a pas aujourd’hui de consensus strict sur l’existence de corrélation génotype phénotype mais il existe des données pour certaines caractéristiques phénotypiques qui évoquent une relation forte avec le génotype.

L’efficacité cognitive globale serait de même niveau quelle que soit la forme génétique (28). Les compétences verbales des individus présentant une disomie sont meilleures que celles de sujets porteurs de délétions mais il existe des divergences en ce qui concerne les compétences non verbales.

Deux études récentes (4,31), portant sur des adolescents et jeunes adultes présentant un SPW, ont mis en évidence des différences phénotypiques en fonction du type de la délétion (forme longue 1 ou courte 2). Les distinctions trouvées entre ces trois types génétiques - les deux

délétions et les disomies - concernent les problèmes comportementaux (essentiellement la présence de comportements adaptatifs), psychologiques (l'intensité des obsessions et compulsions), et cognitifs (les processus d'intégration visuo-motrice, les performances en lecture et mathématiques). Ainsi, les sujets ayant les délétions les plus étendues (sous-groupe 1) présenteraient un comportement compulsif significativement plus marqué et une perception visuelle plus altérée. Les patients ayant des délétions plus courtes (sous-groupe 2) présenteraient quant à eux des phénotypes plus proches de ceux décrits dans le groupe des disomies uniparentales maternelles. Les auteurs ont proposés que ces différences pourraient être liées à une haplo-insuffisance des quatre gènes non soumis à l'empreinte identifiés entre les sites BP1 et BP2 et qui sont donc délétés dans le sous-groupe T1 uniquement.

Comme pour toutes les autres atteintes, il existe une extrême variabilité du tableau clinique psychiatrique (2,35); cependant chez les patients adultes présentant une disomie maternelle, les tableaux psychotiques sont plus fréquents, ce qui n'est pas retrouvé chez les patients présentant une délétion. Les résultats sont par contre contradictoires en ce qui concerne les traits autistiques, ils seraient pour certains auteurs plus fréquents dans les cas de disomies, ou de duplications partielles de cette région mais pas pour d'autres (1,2,34).

Physiopathologie

Beaucoup des troubles rencontrés dans le SPW semblent être en relation avec un dérèglement de la fonction hypothalamique : trouble de la satiété, retard de croissance, hypogonadisme central, troubles du comportement, trouble de la régulation thermique. Cependant, les méthodes d'imagerie cérébrale n'ont pas mis en évidence d'anomalies majeures en dehors d'une diminution de la taille de l'antéhypophyse parfois retrouvée à l'IRM.

L'étude des neuropeptides qui réduisent ou augmentent l'appétit au niveau de l'hypothalamus chez les patients atteints du SPW a montré que :

- les patients n'ont pas de déficit de sécrétion de leptine ni de résistance à la leptine.

- les taux plasmatiques de ghreline sont élevés (8,9). Cette hormone sécrétée au niveau de l'estomac stimule l'appétit et entraîne une augmentation de la prise alimentaire. Elle est impliquée dans le contrôle à court et long terme du poids. Elle entraîne au niveau des noyaux arqués de l'hypothalamus une activation des neurones orexigéniques qui coexpriment le neuropeptide Y (NPY) et l'*Agouti related peptide*. Les taux plasmatiques sont élevés à jeun et diminuent après la prise d'aliments. Les taux circulants de ghreline sont corrélés négativement avec l'indice de masse corporelle (IMC) et sont donc bas dans l'obésité commune. Cummings *et al.* ont montré en 2002 que les taux plasmatiques de ghreline dosés à jeûn chez les patients SPW étaient 3 à 5 fois plus élevés que ceux dosés chez des patients ayant une obésité commune (8). La ghreline est aussi un puissant sécrétagogue d'hormone de croissance (GH) au niveau de l'hypophyse. Ainsi elle pourrait jouer un rôle essentiel à la fois dans l'hyperphagie et dans le déficit en GH du SPW. Depuis sa caractérisation, de nombreux autres effets de la ghreline ont été rapportés qui pourraient expliquer certains signes du SPW et en particulier son effet sur la mémoire, le sommeil, sur la sécrétion d'insuline et sur le profil vasculaire et métabolique de ces patients.

Une étude préliminaire récente a mis en évidence une diminution des taux plasmatiques de ghreline après administration pendant 5-7 jours d'octréotide, un agoniste de la somatostatine, chez l'enfant atteint de SPW (15). L'effet à long terme de cette substance sur le poids et la prise alimentaire est en cours d'évaluation.

La pathogénie des problèmes respiratoires de personnes atteintes de SPW semble multifactorielle, associant des mécanismes centraux et des mécanismes périphériques. La surcharge pondérale, l'hypotonie musculaire, le volume des amygdales, ne peuvent expliquer qu'en partie les troubles observés. Un trouble hypothalamique et un dysfonctionnement des chémorécepteurs sont également impliqués, expliquant probablement les décès qui ont été rapportés chez des enfants jeunes et non obèses.

Diagnostic :

Il y a aujourd'hui un consensus parmi les experts sur le fait que la suspicion diagnostique de la maladie est clinique et sa confirmation génétique.

Le diagnostic est évoqué sur des signes cliniques très différents en fonction de l'âge : hypotonie en période néonatale, obésité avec retard statural pendant l'enfance et l'adolescence, troubles du comportement évocateurs. On peut considérer aujourd'hui que du fait de ces signes évocateurs et de l'accès facile au diagnostic génétique, la plupart des enfants ont tôt ou tard un diagnostic génétique confirmé.

Les critères cliniques ont été établis par Holm *et al.* en 1993 et revus par Gunnay-Aygun *et al.* en 2001 (14). Deux démarches diagnostiques sont reconnues par *l'American Society of Human Genetics* et *l'American College of Medical Genetics*.

La 1^{ère} démarche consiste à confirmer le diagnostic de SPW, sans préjuger de sa cause, par une étude de la méthylation de la région 15q proximale (par biologie moléculaire). Dans un deuxième temps, le recours à des examens spécifiques (hybridation *in situ* en fluorescence ou FISH pour la délétion, marqueurs microsatellites pour la disomie et les mutations d'empreinte), permettent de préciser le mécanisme moléculaire de la maladie dans la famille concernée.

La 2^{ème} démarche débute par une étude en cytogénétique (FISH) plutôt que par la biologie moléculaire. Dans les situations de délétions, rencontrées dans plus de 2/3 des cas, cette approche permet simultanément d'établir définitivement le diagnostic et de préciser le mécanisme moléculaire sous jacent. Néanmoins il faut compléter la recherche en cas de négativité devant un tableau clinique évocateur.

Conseil génétique

Dans la majorité des cas, le SPW est sporadique, mais le risque de récurrence dépend du type d'anomalie génétique retrouvée.

- La situation d'un faible risque de récurrence, moins de 1%, est la plus fréquente. C'est le cas pour une micro-délétion interstitielle d'origine paternelle ou pour une disomie maternelle survenues *de novo*. Le conseil génétique est alors rassurant pour le couple comme pour les apparentés. Le diagnostic prénatal, éventuellement justifié par le risque (très faible) de mosaïcisme germinale chez l'un des parents, peut être proposé mais doit être discuté en prenant en compte le risque de fausse couche provoquée par le geste de biopsie du trophoblaste (de l'ordre de 1%) et d'amniocentèse (de l'ordre de 0,5%).

- La situation du haut risque est plus rare. :

- le risque de récurrence du SPW est plus élevé s'il existe une translocation, habituellement équilibrée, présente à l'état constitutionnel chez l'un des parents (le père en général), ce qui justifie certainement une étude cytogénétique des parents de l'enfant atteint. En cas de translocation, le risque dépend du type de translocation et peut varier de moins de 1% à 50%.
- dans les rares cas d'anomalie d'empreinte, le risque de récurrence peut atteindre 50%. Dans ces situations, un diagnostic prénatal doit être proposé au couple ainsi qu'une enquête familiale pour dépister les personnes à risque.

Diagnostic anténatal

1) Dans le cadre d'une grossesse survenant sans antécédents familiaux de SPW :

- la découverte fortuite, à l'occasion d'un caryotype fœtal effectué pour d'autre motif (âge maternel supérieur à 38 ans, par exemple), d'une trisomie 15 en mosaïque, d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 15 ou d'un petit élément surnuméraire dérivé d'un chromosome 15 représente une situation à haut risque devant faire rechercher une disomie 15 d'origine maternelle sur l'ADN fœtal.
- si une amniocentèse est pratiquée devant une diminution des mouvements fœtaux et/ou un hydramnios, certains proposent de rechercher un SPW.

2) Dans le cas exceptionnel, d'une grossesse survenant dans un couple où l'un des sujet est atteint de SPW, le risque est théoriquement le suivant :

- dans le cas où le sujet atteint est porteur d'une délétion :

- pour un homme : il a un risque sur deux d'avoir un enfant atteint du SPW
- pour une femme : elle a un risque sur deux d'avoir un enfant atteint d'un syndrome d'Angelman, dont le gène est situé dans la région SPW et exprimé uniquement à partir du chromosome maternel (il s'agit d'une affection très différente).

- dans le cas où le sujet atteint est porteur d'une disomie, il y a réapposition sur les deux chromosomes 15 d'origine maternelle d'une empreinte de son propre sexe, masculin ou féminin. Par conséquent, quelque soit le chromosome 15 transmis, cette empreinte sera normale. La descendance d'un adulte atteint du SPW par disomie uniparentale ne comporte en théorie aucun risque particulier.

Prise en charge

1) Intérêt et faisabilité d'un diagnostic précoce :

Les experts soulignent, du fait de la diversité des atteintes et des complications du SPW, la nécessité d'une prise en charge précoce, globale et multidisciplinaire pour obtenir l'effet optimum : suivi endocrinien, développemental et comportemental, orthopédique, ophtalmologique, stomatologique, suivi diététique, kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité, pratique régulière d'une activité physique et sportive, prise en charge psychologique et/ou psychiatrique.

Ces différentes compétences sont à associer en fonction des enfants, de leur âge, des caractéristiques familiales. La précocité du diagnostic et celle de la prise en charge sont reconnues comme des éléments importants, ils sont *a priori* associés à une meilleure évolution des enfants, en particulier sur le plan pondéral. Or la rareté de la maladie et la non spécificité du tableau clinique de 0 à 3 ans sont responsables du défaut de diagnostic précoce et par

conséquent, d'un défaut de prévention de certaines complications (obésité, troubles d'apprentissage et du langage).

Pourtant la présence de l'hypotonie néonatale dans 100% des cas et l'hospitalisation de 90% des nouveaux nés doit permettre d'évoquer le diagnostic si l'on retient que tout hypotonie néonatale apparemment isolée est un SPW jusqu'à preuve du contraire.

Le diagnostic précoce permet de plus, de diminuer la phase d'errance diagnostique angoissante et très mal vécue par les familles, de mettre en place une guidance parentale qui améliore l'implication de la famille et de proposer si nécessaire un soutien psychologique (23).

2) Prise en charge spécifique :

Il n'y a pas de consensus écrit mais plusieurs réunions internationales ont permis de discuter des différentes prises en charges.

a) Sur le plan alimentaire :

Dans les premiers mois de vie, l'importance des troubles peut rendre toute alimentation impossible. Le recours au gavage gastrique est parfois nécessaire pendant les premiers mois de vie. Mais l'alimentation doit autant que possible se faire par la bouche (tétines usagées à trous larges, biberons et cuillères prévus pour les fentes labio-palatines) avec souvent un traitement antireflux. Il est nécessaire de prévoir un bilan orthophonique précoce avant même l'âge du langage, éventuellement suivi d'une rééducation. Ce soutien permet de stimuler la motricité bucco faciale et d'assurer une guidance parentale des troubles de la déglutition. Un régime strict contrôlé par une diététicienne est indispensable afin d'éviter des carences alimentaires ou à l'inverse des excès d'apport calorique. Ces enfants ont après cette 1^{ère} phase précoce, une dépense énergétique de repos environ 20 à 30% plus basse qu'un enfant de même IMC. Ceci est probablement du en partie au moins à une masse musculaire plus faible. Par ailleurs, il faut adapter les apports caloriques à la courbe d'IMC surtout dans la 2^{ème} et la 3^{ème} année car il semble que la prise de poids apparaisse avant même l'augmentation de

l'appétit et donc l'augmentation de la prise calorique. Il est conseillé d'étendre le mode d'alimentation à l'ensemble de la famille afin d'éviter les frustrations, limiter les sources de troubles du comportement et d'accès de colère. La personne atteinte d'un SPW ne peut gérer seul son problème alimentaire car la faim reste incontrôlable. Il devient parfois nécessaire de rendre inaccessible tout accès à la nourriture.

L'utilisation de sibutramine (Sibutral, Reductil, Meridia) est en principe contre-indiquée chez les enfants, dans les obésités d'origine génétique et en cas de troubles psychiatriques, ce qui rend son utilisation risquée chez les personnes atteintes du SPW.

Ni l'Orlistat (Xenical), qui bloque l'absorption des graisses, ni le Rimonabant (encore à l'essai), n'ont encore été évalués dans le SPW. Leurs effets à long terme ne sont pas encore connus. La place de la chirurgie bariatrique n'a pas été évaluée de manière précise et les cas restent anecdotiques (18,21).

b) Le traitement par GH :

De nombreuses études ont montré que l'hormone de croissance chez les enfants présentant un SPW permet une accélération de la vitesse de croissance et un rattrapage qui est en moyenne 1,8 DS après 4 ans de traitement (3). Peu de données de taille finale sont disponibles, mais on note une amélioration de la composition corporelle avec une diminution de la masse grasse et une augmentation de la masse maigre qui reste diminuée par rapport à la normale avec une augmentation de la densité osseuse (5). Il existe également sous traitement une augmentation de la dépense énergétique de base. Il est rapporté également une amélioration de l'agilité et des performances musculaires et une nette amélioration de l'activité physique avec des enfants plus actifs spontanément d'après les parents. Certains parents rapportent également une amélioration cognitive mais cela n'a pas été démontré par les études.

Ces études ont permis l'obtention en 2000, dans le cadre de la procédure spéciale pour les médicaments orphelins, de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'hormone de

croissance Génotonorm comme traitement du SPW de l'enfant dans le but d'améliorer la composition corporelle et/ou la croissance. Ce traitement a considérablement modifié l'évolution staturo-pondérale de ces enfants (Figure 2) (29). Parallèlement, la possibilité de proposer un traitement efficace a augmenté la motivation et l'intérêt des médecins pour cette pathologie et l'organisation de la prise en charge.

Figure 2 : courbe de croissance et d'IMC d'un patient PWS traité par GH

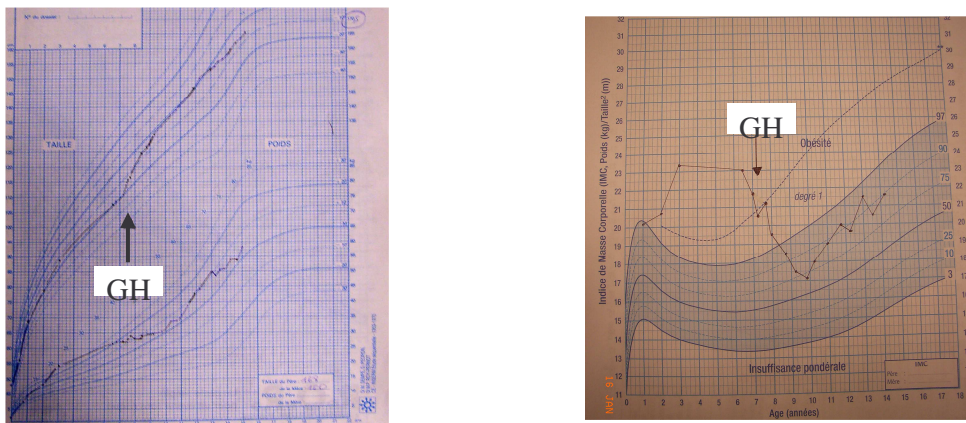


Figure 2 : Growth and BMI charts of a PWS patient treated with GH

L'âge de début du traitement n'a pas été précisé par l'AMM ni par la fiche d'information thérapeutique en France mais les études récemment publiées confirment l'absence de risque du démarrage précoce. La dose de démarrage est 0,23 mg/kg/sem comme dans le déficit en GH et doit être adaptée en fonction des taux d'IGF-I. Nous proposons de commencer avec ¼ de la dose et d'augmenter progressivement sur un mois. Bien qu'il n'y ait pas d'obligation pour cela, nous proposons d'effectuer un test de stimulation de GH afin de documenter le statut sécrétoire en GH avant traitement et de doser également la T4 libre et la TSH. Pour les enfants de plus de 6 ans une hyperglycémie par voie orale doit être faite avant traitement. Un examen ORL attentif des

végétations adénoïdes et des amygdales doit être effectué avant le démarrage du traitement. S'il existe des signes évoquant de possibles apnées du sommeil (ronflements, mauvais sommeil) même en l'absence d'une obésité, un enregistrement polysomnographique est justifié. Les apnées les plus fréquentes sont d'origine centrale même chez de très jeunes enfants non obèses. Pour les enfants présentant une obésité, on retrouve dans 50% des cas des apnées obstructives. Aujourd'hui les données récentes encore peu nombreuses semblent montrer qu'il n'y a pas d'aggravation des apnées sous traitement par GH et qu'au contraire le nombre d'apnées-hypopnées diminue sous GH (19). En 2004 du fait des premiers cas de mort subite rapportés chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi traités par GH (26), des modifications de l'AMM ont été rajoutées par le laboratoire (cf annexe 1). Ces modifications sont aujourd'hui en cours de discussion pour d'éventuelles modifications de formulation. Le lien entre le traitement par GH et les décès n'a pas aujourd'hui été prouvé. L'incidence des décès est de 0,4% dans la base de données internationale KIGS (sur 1242 enfants, 5 décès).

Le suivi n'est pas différent de ce qui est préconisé pour le suivi des enfants qui présentent un déficit en GH. L'étude de la composition corporelle est utile pour évaluer les modifications de la masse grasse et de la masse maigre de façon annuelle. La surveillance clinique de la statique vertébrale est indispensable à chaque consultation et un avis spécialisé avec clichés doit être demandé au moindre doute. Ce n'est pas la GH qui aggrave la scoliose mais la croissance. Un article récent à partir des données de la base KIGS (6) rapporte, sur 274 enfants pré pubères traités, un gain statural moyen la 1^{ère} année de 0,88 DS et une variation de l'IMC de 0,35DS.

Il y a peu de données sur **l'effet à long terme** et les tailles finales. Notre expérience clinique met en évidence une pubarchie précoce relativement fréquente (>1/3 des cas) et une maturation osseuse accélérée malgré l'hypogonadisme. Ceci a été également rapporté dans la littérature (7,11).

La correction des **autres déficits hormonaux** et particulièrement l'hypothyroïdie (30% des cas) et l'hypogonadisme doit être réalisée.

A la fin de la croissance il est conseillé de réaliser une évaluation comme chez les enfants traités pour un déficit en GH et une transition avec les services d'adulte doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi. A l'heure actuelle il n'y a pas d'indication pour le traitement par GH à l'âge adulte mais les données récentes mettent en évidence un bénéfice net (17). En revanche, ces études sont réalisées chez des patients qui n'ont pas été traités pendant l'enfance et dont l'obésité est souvent très sévère. On peut penser que les enfants ayant débuté le traitement pendant l'enfance auront un bénéfice encore meilleur de la poursuite du traitement mais des études seront nécessaires.

L'effet de ce traitement sur les fonctions cognitives est suggéré par certains auteurs mais non prouvé (3).

c) Hypogonadisme :

Chez le garçon durant la petite enfance, une chirurgie d'abaissement testiculaire est souvent nécessaire, notamment lorsque les testicules sont en position inguinale haute ou non palpables. Les traitements par gonadotrophines chorioniques réalisés chez 28 enfants présentant un SPW à un âge moyen de 4,6 ans n'ont pas permis d'abaisser les testicules dans les bourses (7).

A l'âge de la puberté la persistance de taux bas de testostérone ou d'oestradiol justifie un traitement hormonal substitutif. Ce traitement permet un développement pubertaire complet ; il améliore la minéralisation osseuse et ainsi augmente le capital calcique osseux qui se constitue au moment de la puberté sous l'effet des oestrogènes (dans les deux sexes).

Chez le garçon le traitement par gonadotrophines chorioniques ne permet pas un développement pubertaire satisfaisant (11). Le traitement par testostérone est préférable et s'administre par voie intramusculaire toutes les trois semaines comme dans les autres

hypogonadismes (doses progressives sous contrôle de la testostéronémie). Certains cas d'agressivité accrue sous traitement ont été rapportés mais ceci reste à confirmer. Chez la fille un traitement séquentiel associant œstrogènes naturels et progestatifs est prescrit et conduit sous contrôle de l'échographie pelvienne.

d) Autres prises en charge :

La prise en charge alimentaire et hormonale doit être couplée à une prise en charge multidisciplinaire globale associant pendant l'enfance :

- kinésithérapie
- orthophonie
- psychomotricité

Par ailleurs, il convient de favoriser l'exercice musculaire. En raison de la surcharge pondérale et de l'hypotonie sous jacente, les patients atteints du SPW ont tendance à limiter leurs activités physiques. Cette prise en charge nécessite une implication familiale importante et nécessaire dès les premiers mois de vie. Elle sera poursuivie selon les besoins de l'enfant. Une scolarisation à l'âge normal en maternelle et en primaire est souvent possible malgré une certaine lenteur d'acquisition et de réalisation nécessitant parfois une aide individuelle.

Une évaluation des fonctions cognitives doit être réalisée pour l'orientation et l'insertion scolaire. Ce sont le plus souvent les troubles du comportement qui empêchent la scolarisation normale. Des aides psychologiques peuvent apporter un soutien et doivent être proposées. Les troubles psychiatriques doivent être pris en charge sur le plan médicamenteux en suivant les indications de la pharmacopée classique mais en tenant compte du fait qu'il existe une sensibilité particulière aux traitements et que des doses faibles doivent être utilisées.

Pronostic :

Le diagnostic et la prise en charge précoce ainsi que l'utilisation de GH ont transformé la qualité de vie de ces enfants. Nous n'avons pas encore de recul sur l'effet du traitement à l'âge adulte, en particulier sur les troubles du comportement et l'autonomie.

Les patients présentant un SPW ont une mortalité élevée à tout âge de 3%. Les causes sont différentes en fonction de l'âge : déficience respiratoire chez les jeunes enfants et complications liée à l'obésité chez les sujets plus âgés.

Questions en suspens :

Les troubles de la satiété persistent toute la vie et imposent à ces personnes et à leur entourage une vigilance permanente et une frustration constante. Les troubles du comportement et psychiatriques sont mal connus dans leur spécificité et leur traitement et les recherches restent insuffisantes sur cet aspect.

Références

- 1- ARTIGAS-PALLARES J, GABAU-VILA E, GUITART-FELIUBADALO M. Syndromic autism: II. Genetic syndromes associated with autism. *Rev Neurol* 2005 ; 40 : S151-62.
- 2- BOER H, HOLLAND A, WHITTINGTON J, BUTLER J, WEBB T, CLARKE D. Psychotic illness in people with Prader Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet* 2002 ; 359 : 135-6.
- 3- BURMAN PE, RITZÉN M, LINDGREN AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev* 2001 ; 22 : 787-99.
- 4- BUTLER MG, BITTEL DC, KIBIRYEVA N, TALEBIZADEH Z, THOMPSON T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics* 2004 ;113 : 565-73.
- 5- CARREL AL, MYERS SE, WHITMAN BY, ALLEN DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome : a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 1581-5.
- 6- CRAIG ME, COWELL CT, LARSSON P *et al.* Growth hormone treatment and adverse events in Prader-Willi syndrome: data from KIGS (the Pfizer International Growth Database). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 ;65 : 178-85.

- 7- CRINO A, SCHIAFFINI R, CIAMPALINI P *et al.* Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2003 ; 162 : 327-33.
- 8- CUMMINGS DE, CLEMENT K, PURNELL JQ, *et al.* Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med* 2002 ; 8 : 643-4.
- 9- DELPARIGI A, TSCHOP M, HEIMAN ML, *et al.* High circulating ghrelin : a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 5461-4.
- 10- DYKENS EM. Contaminated and unusual food combinations: what do people with Prader-Willi syndrome choose? *Ment retard* 2000 ; 38 : 163-71
- 11- EIHOLZER U, L'ALLEMAND D, ROUSSON V *et al.* Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with prader-Labhart-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 892-8.
- 12- GILLESSEN-KAESKASCH G, ROBINSON W, LOHMANN D, KAYA-WESTERLOH S, PASSARGE E, HORSTHEMKE B. Genotype-phenotype correlation in a series of 167 deletion and non-deletion patients with Prader-Willi syndrome. *Hum Genet* 1995 ; 96 : 638-43.
- 13- GOLDSTONE AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2004 ; 15 : 12-20.
- 14- GUNAY-AYGUN M, SCHWARTZ S, HEEGER S, O'RIORDAN MA, CASSIDY SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnosis criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001 ; 108 : E92.
- 15- HAQQ AM, STADLER DD, ROSENFELD RG, *et al.* Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 3573-6.
- 16- HAUFFA BP, SCHLIPPE G, ROOS M, GILLESSEN-KAESBACH G, *et al.* Spontaneous growth in German children and adolescents with genetically confirmed Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatrica* 2000 ; 89 : 1302-11.
- 17- HOYBYE C, HILDING A, JACOBSON H, THOREN M. Metabolic profile and body composition in adults with Prader-Willi syndrome and severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 3590-7.
- 18- KOBAYASHI J, KODAMA M, YAMAZAKI K *et al.* Gastric bypass in a Japanese man with Prader-Willi syndrome and morbid obesity. *Obes Surg* 2003 ;13 : 803-5.

- 19- MILLER J, SILVERSTEIN J, SHUSTER J, DRISCOLL DJ, WAGNER M. Short-Term Effects of Growth Hormone on Sleep Abnormalities in Prader-Willi Syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 146 : 4377-85.
- 20- MILLER J, KRANZLER J, LIU Y *et al.* Neurocognitive findings in Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity. *J Pediatr* 2006 ; 149 : 192-8.
- 21- MIYATA M, DOUSEI T, HARADA T *et al.* Metabolic changes following gastroplasty in Prader-Willi syndrome--a case report. *Jpn J Surg* 1990 ; 20 : 359-64.
- 22- NICHOLLS RD, KNOLL JH, BUTLER MG, KARAM S, LALANDE M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondelation Prader-Willi syndrome. *Nature* 1989 ; 342 : 281-5.
- 23- NOLAN ME. Anticipatory guidance for parents of Prader-Willi children. *Pediatr Nurs* 2003 ; 29 : 427-30.
- 24- PRADER A, LABHART A, WILLI H. Ein syndrom von adipositas, klein-wuchs, kryptorchidismus und oligophrenie nach myotonieartigem zustand im neugeborenenalter. *Schweiz med Wochenshr* 1956 ; 86 : 1260-1.
- 25- REDDY LA, PFEIFFER SI. Behavioral and Emotional Symptoms of Children and Adolescents with Prader-Willi Syndrome. *J Autism Dev Disord* 2006
- 26- SCHRANDER-STUMPEL CT, CURFS LM, SASTROWIJOTO P, CASSIDY SB, SCHRANDER JJ, FRYNS JP. Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet A* 2004 ; 124A :333-8.
- 27- SMITH A, EGAN J, RIDLEY G *et al.* Birth prevalence of Prader-Willi syndrome in Australia. *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 263-4.
- 28- STEINHAUSEN HC, EIHOLZER U, HAUFFA BP, MALIN Z. Behavioural and emotional disturbances in people with Prader-Willi Syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2004 ; 48 : 47-52.
- 29- TAUBER M, BARBEAU C, JOURET B, *et al.* Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome : effect of GH therapy in 14 children. *Horm Res* 2000 ; 53 : 279-87.
- 30- VAN LIESHOUT CF, DE MEYER RE, CURFS LM, KOOT HM, FRYNS JP. Problem behaviors and personality of children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Psychol* 1998 ; 23 : 111-20.
- 31- VARELA MC, KOK F, SETIAN N, KIM CA, KOIFFMANN CP. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin genet* 2005 ; 67 : 47-52.

- 32- VOGELS A, VAN DEN ENDE J, KEYMOLEN K *et al.* Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet* 2004 ; 12 : 238-40.
- 33- WHITTINGTON J, HOLLAND A, WEBB T, BUTLER J, CLARKE D, BOER H. Academic underachievement by people with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2004 ; 48 : 188-200.
- 34- WHITTINGTON J, HOLLAND A, WEBB T, BUTLER J, CLARKE D, BOER H. Cognitive abilities and genotype in a population-based sample people with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2004 ; 48 : 172-87.
- 35- WHITTINGTON J, HOLLAND T. *Prader-Willi syndrome: development and manifestations*. Cambridge : University Press, 2004.
- 36- YAMADA K, MATSUZAWA H, UCHIYAMA M, KWEE IL, NAKADA T. Brain developmental abnormalities in Prader-Willi syndrome detected by diffusion tensor imaging. *Pediatrics* 2006 ; 118 : e442-8.