

LIVRE « PRISE EN CHARGE DES MALADIES GÉNÉTIQUES »

Collection Progrès en pédiatrie – Edition DOIN

Coordonnateurs : Didier LACOMBE, Stanislas LYONNET, Marie-Louise BRIARD

Chapitre : Syndrome de Prader-Willi (SPW)

Dr Anne POSTEL-VINAY¹, Dr Graziella PINTO², Dr Gwenaëlle DIENE⁴, Pr Maithé TAUBER⁴, Pr Michel POLAK²⁻³

Service de Génétique Médicale¹, Service d'Endocrinologie pédiatrique², INSERM EMI 0363³, Hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris. Unité d'endocrinologie, Hôpital des Enfants CHU Toulouse⁴

POINTS ESSENTIELS

Avec une fréquence estimée de 1/10.000 à 1/15.000, le syndrome de Prader-Willi (SPW) illustre en pathologie humaine le phénomène **d'empreinte** génomique. Trois mécanismes sont en cause : une microdélétion sur le chromosome paternel (70%), une disomie uniparentale maternelle (30%), une anomalie d'empreinte (très rare). Le SPW est le plus souvent sporadique.

Cliniquement, **deux périodes** s'opposent :

. de 0 à 2 ans : l'hypotonie et les difficultés d'alimentation avec la stagnation pondérale prédominent

. au-delà de 2 ans : l'hyperphagie, l'obésité et les troubles du comportement sont au premier plan, associés à un retard mental modéré et à un hypogonadisme.

Les symptômes seraient principalement la conséquence d'un dysfonctionnement **hypothalamique**, mais il existe une grande **variabilité** dans la sévérité des tableaux cliniques.

Le diagnostic doit être confirmé par une étude **génétique** qui permet également d'établir le mécanisme moléculaire de cette affection. Ce dernier conditionne le conseil génétique.

Cette affection est une des causes les plus fréquentes d'obésité génétique et il y a nécessité absolue d'un diagnostic et d'une prise en charge **précoces** afin de prévenir l'installation d'une obésité morbide. L'organisation de la scolarisation (spécialisée ou non, avec les aides appropriées) puis du mode de vie des personnes atteintes permet de diminuer les troubles du comportement et d'améliorer leur autonomie.

La prise en charge médicale doit s'accompagner d'une prise en charge administrative et sociale :

- demande d'une prise en charge à 100% au niveau de la caisse de sécurité sociale
- éventuellement demande d'une allocation d'éducation spéciale, d'une carte d'invalidité, d'une allocation adulte handicapé, à faire auprès de la CDES pour les enfants et de la COTOREP pour les adultes

L'**espoir** actuel réside dans cette prise en charge précoce, globale dans la prise en compte des anomalies endocriniennes et métaboliques dont fait partie le traitement par l'hormone de croissance (GH).

Introduction

Ce syndrome a été décrit en 1956 par Prader, Labhart et Willi (24). 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. Cette affection résulte de l'absence ou de la perte de fonction de gènes contenus dans la région proximale du bras long du chromosome 15 d'origine paternelle. Le SPW illustre en pathologie humaine le phénomène d'empreinte génomique. Trois mécanismes sont en cause : une microdélétion sur le chromosome paternel (70%), une disomie uniparentale maternelle (30%), une anomalie d'empreinte (très rare).

Le SPW est le plus souvent sporadique.

Avec une fréquence estimée de 1/10.000 à 1/15.000, ce syndrome est considéré comme le plus fréquent des syndromes microdélétionnels.

Cette affection est une des causes les plus fréquentes d'obésité génétique.

I Généralités sur la maladie

Les critères de diagnostic établis en 1993 par Holm (20) (Tableau I), avaient pour but de permettre un diagnostic principalement clinique, éventuellement étayé par les tests génétiques. Ces critères devaient être assez stricts pour éviter les faux positifs et assurer que les recherches génétiques se faisaient sur des diagnostics certains.

Maintenant que les tests génétiques sont accessibles et fiables pour le SPW, la problématique est inversée. Les critères diagnostics doivent permettre de suspecter le diagnostic qui sera confirmé par les tests génétiques. En effet, en s'appuyant sur les anciens critères de diagnostic de 1993, 17% des patients avec un SPW confirmé par la génétique n'atteignent pas un score suffisant. Cette constatation a conduit Gunay-Aygun en 2001 (17), à considérer que les anciens critères étaient trop restrictifs et qu'il convenait de publier de nouveaux critères, permettant de définir les circonstances dans lesquelles un test génétique devait être pratiqué (Tableau II).

A) L'histoire clinique (8)

1) La période néonatale et les deux premières années de vie : sont dominées par les problèmes que posent l'hypotonie, les troubles de la déglutition et la mauvaise prise de poids.

a) Le diagnostic pourrait même être évoqué en période anténatale car l'hypotonie et les troubles de la déglutition existent déjà.

Les mères ayant déjà eu auparavant une grossesse normale rapportent souvent que les mouvements actifs du fœtus sont diminués et perçus avec retard. Cette hypotonie est fréquemment responsable de difficultés au moment de l'accouchement, nécessitant le recours au forceps ou à une césarienne. La présentation se fait par le siège dans 40% des cas.

Un hydramnios est parfois observé, en relation avec les troubles de déglutition du fœtus.

Le retard de croissance anténatal est modéré avec un poids de naissance moyen de 2.800 g à terme.

b) Le diagnostic doit être suspecté dès la période néonatale devant l'association des signes cliniques suivants :

. une hypotonie néonatale sévère qui domine le tableau clinique, entraînant des troubles de la déglutition, pouvant conduire à des difficultés respiratoires. Le réflexe de succion est pauvre. Les acquisitions motrices sont retardées. Toute hypotonie inexpliquée à cette période doit faire évoquer un SPW

. une mauvaise prise de poids dans les premiers mois de vie, due notamment aux troubles de la succion déglutition. L'importance de ces troubles peut rendre l'alimentation impossible et le recours au gavage gastrique est souvent nécessaire pendant les 3 à 4 premiers mois de vie.

. un hypogonadisme d'origine central qui se manifeste chez le garçon par un micropénis, une cryptorchidie avec une hypoplasie scrotale, le scrotum étant hypopigmenté et peu plissé. Chez la petite fille, il convient de rechercher une hypoplasie des petites lèvres et du clitoris.

. une dysmorphie faciale modérée [qui peut être difficile à repérer chez certains nouveau-nés] marqués par des yeux en amandes et une bouche assez typique en chapeau de gendarme

. une acromicrie (petites extrémités mains et pieds)

2) De l'enfance à l'âge adulte ; les problèmes principaux sont l'apparition d'une hyperphagie avec le risque d'obésité morbide, de troubles du comportement qui peuvent être majeurs et de difficultés d'apprentissage

- la modification du comportement alimentaire avec l'apparition d'une hyperphagie débute entre l'âge de 1 et 6 ans. La prise de poids peut être alors extrêmement rapide. (Figure I : une courbe de poids, histoire naturelle de la maladie). Cette hyperphagie d'origine centrale serait due à un dysfonctionnement hypothalamique qui a pour conséquence l'absence de sensation de satiété. Elle est donc difficilement contrôlable par les enfants qui sont sans cesse en quête de nourriture. L'entourage doit exercer un contrôle permanent pour éviter le développement d'une obésité qui peut devenir majeure. Ce contrôle alimentaire est source de conflits et favorise les accès de colère.

- les troubles du comportement et les accès de colère apparaissent dans les premières années de vie et peuvent s'exacerber au moment de l'adolescence. Les enfants atteints du SPW ont une tendance à être entêtés, obsessionnels avec des persévérations verbales. Ils présentent des accès de colère intense difficilement canalisable et certains peuvent alors devenir violents.

- le retard intellectuel est modéré dans la majorité des cas, parfois absent, avec un quotient intellectuel (QI) le plus souvent entre 60 et 90. Il s'y associe des difficultés d'apprentissage en relation avec les particularités du profil psychologique. On note une performance particulière dans l'exécution de puzzles.

- des troubles psychiatriques à type de psychoses, dépressions, perte du contact avec la réalité, hallucinations, troubles bipolaires se développeraieent dans 5 à 10% des cas pouvant même atteindre 30% des adultes.

- 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 fine. De même, il demeure des difficultés articulatoires qui peuvent gêner l'élocution.

- le retard statural apparaît après la 1^e année de vie, entre 3 et 10 ans la croissance se situe en moyenne sur -2 DS. Le pic de croissance pubertaire est réduit aboutissant à une taille adulte qui est en moyenne de 162 cm pour les hommes et de 150 cm pour les femmes. Le périmètre crânien est normal pour l'âge (36).

- l'hypogonadisme se confirme à l'âge pubertaire. Même si des cas de puberté complète ont été rapportés, le plus souvent le développement pubertaire est retardé et incomplet.

- la dysmorphie faciale est modérée : elle associe un front étroit avec une rétraction temporale mais le périmètre crânien est normal, les yeux sont en amande, le nez est fin, la bouche est petite fréquemment ouverte en forme de V inversé avec une lèvre supérieure fine. Il existe souvent une mal occlusion et une hypoplasie de l'émail dentaire. La salive est épaisse, formant souvent des croûtes aux coins des lèvres. On note une certaine amimie due à l'hypotonie musculaire.

- les mains et pieds sont petits par rapport à la taille. Cette brièveté n'est reconnue en général qu'après 2 ans. Les mains sont étroites avec un bord cubital rectiligne. Les doigts sont courts et étroits. Ils peuvent apparaître larges dans leur portion proximale et étroits dans leur portion distale quand l'obésité devient importante.

- une hypopigmentation est retrouvée dans 75% des cas.(correspondant aux délétions)

- une myopie et/ou un strabisme sont fréquents et une hypopigmentation oculaire a été observée chez près de la moitié des patients.

- des lésions cutanées de grattage existent à partir de l'âge de 6 ans et peuvent devenir très invalidantes d'autant qu'il existe une diminution de la sensibilité à la douleur.

- les problèmes osseux et/ou orthopédiques sont parfois présents à la naissance avec des pieds talus et des luxations congénitales de hanche mais les complications orthopédiques sont dominées par le risque de survenue d'une scoliose et/ou d'une cyphose. Celles-ci doivent être surveillées particulièrement sous traitement par GH du fait de leur aggravation possible par la croissance de rattrapage.

- les troubles du sommeil et les problèmes respiratoires à type d'apnée du sommeil associent des causes centrales et périphériques. On a suspecté une aggravation de ces troubles sous GH mais ceci n'a pas été confirmé par les études récentes (22). Il faut systématiquement rechercher des signes évocateurs à l'interrogatoire: existence d'un ronflement, d'infections respiratoires fréquentes, et à l'examen clinique avec hypertrophie des végétations adénoïdes, otites séreuses. Leur présence justifie une consultation ORL et parfois une polysomnographie.

- une diminution du réflexe de vomissement est fréquent et des épisodes de distension gastrique aiguë ont été rapportés (32).

NB : Les symptômes énumérés ci-dessus ont une intensité éminemment variable selon les patients.

3) À l'âge adulte

La morbidité et mortalité dans le SPW sont conditionnées en premier lieu par l'obésité et les complications qui en découlent : diabète, complications cardio-vasculaires et respiratoires, lymphoedème et troubles trophiques. Par ailleurs la ménopause précoce favorise la survenue d'une ostéoporose et une augmentation du nombre des fractures. Une des conséquences de ces complications est la perte de la marche. Avant qu'il n'existe une prise en charge adéquate, le décès des personnes atteintes du SPW survenait vers l'âge de 30 ans

Si l'on arrive à prévenir cette obésité la survie des adultes atteints du SPW est très améliorée. Il est intéressant de noter que moins l'indice de masse corporelle (BMI) est élevé, moins on observe de troubles du comportement.

L'adaptabilité sociale dans le SPW dépend en grande partie de l'importance des troubles alimentaires, des troubles du comportement et/ou des difficultés psychiatriques et d'un manque de jugement critique, plus que de la déficience intellectuelle. Ces problèmes rendent difficile l'accès à une vie indépendante. Une surveillance par un tiers du régime et de l'accès à la nourriture ainsi qu'une mise sous curatelle ou tutelle est le plus souvent nécessaire.

B) La génétique

Le diagnostic évoqué sur la clinique doit être confirmé par un diagnostic génétique. Il est fondamental d'établir un diagnostic de certitude non seulement pour l'enfant atteint afin qu'il bénéficie d'une prise en charge spécifique et précoce, mais aussi pour la famille car le risque de récurrence dépend du mécanisme génétique sous-jacent.

1) Types d'anomalies

a) Le phénomène d'empreinte parentale :

Le SPW est un modèle de maladie génétique liée au phénomène de l'empreinte parentale. Les gènes situés dans la région 15q11-q13 sont exprimés différemment selon qu'ils sont situés sur le chromosome d'origine paternelle ou maternelle : Les gènes impliqués dans le SPW sont physiologiquement « actifs » sur le chromosome 15q11-q13 d'origine paternelle et « inactifs » sur le chromosome 15q11-q13 d'origine 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 d'un SPW et à contrario l'absence de

l'expression de cette partie du chromosome 15 d'origine maternelle est responsable d'un syndrome d'Angelman.

b) Trois types de mécanismes peuvent s'observer :

- une micro délétion 15q11-q13 d'origine paternelle est retrouvée dans environ 70% des cas :
 - . dans la grande majorité des cas il s'agit d'une délétion interstitielle
 - . rarement (moins de 10% des cas), il s'agit d'une translocation déséquilibrée, survenue le plus souvent de novo. Cependant il ne faut pas méconnaître une translocation équilibrée chez un des parents (le père en général) transmise de façon déséquilibrée à l'enfant atteint. Il s'agit en effet d'une des rares situations où il existe un risque de récurrence de l'affection dans la fratrie.

- une disomie uniparentale maternelle est retrouvée dans 25 à 30% des cas, les deux chromosomes 15 présents provenant alors de la mère (isodisomie ou hétérodisomie)

- une anomalie d'empreinte, de l'ordre de 2% (reflétée par une anomalie de la méthylation de l'ADN dans la région 15q proximale) qui se traduit par un défaut isolé de l'élément de contrôle de l'empreinte génomique en 15q11-q13 et a pour conséquence une absence complète d'expression du chromosome 15 d'origine paternelle contrastant avec une contribution biparentale (au niveau de la région 15q proximale).

2) Méthodes de diagnostic, diagnostic de certitude

Deux démarches diagnostiques sont reconnues par l'American Society of Human Genetics et American college of Medical genetic. (1) :

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 (PCR ou Southern blot). 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^e 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. Il serait dommage devant un nouveau-né hypotonique d'éliminer par erreur le diagnostic évoqué du fait d'un résultat négatif de FISH.

3) Conseil génétique et diagnostic anténatal

a) Dans la majorité des cas, le SPW est sporadique, mais le conseil génétique 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 microdélétion 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.

b) Dans le cadre d'une grossesse survenant sans antécédents familiaux de SPW, et :

. si une amniocentèse est pratiquée devant une diminution des mouvements fœtaux et/ou un hydramnios, certains proposent de rechercher un 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.

c) Dans le cas exceptionnel, d'une grossesse survenant chez un sujet atteint, le risque est théoriquement le suivant

. dans le cas d'une personne porteuse d'une délétion

- pour un garçon : il a un risque sur deux d'avoir un enfant atteint du SPW

- pour une fille : elle a un risque sur deux d'avoir un enfant atteint d'un syndrome d'Angelman.

. dans le cas d'une personne porteuse 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, quel que 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.

4) Corrélations génotype/phénotype :

- le tableau clinique est plus complet dans le cas de délétions, le phénotype est moins marqué en cas de disomie, surtout chez les filles.

- les fonctions cognitives seraient meilleures en cas de disomie uniparentale, (une hétérodisomie étant plus favorable qu'une isodisomie). Mais plus récemment (33-35), il n'a pas été constaté de différence de QI global entre les patients porteurs d'une délétion ou ceux porteurs d'une disomie maternelle. Par contre le QI de performance est plus élevé chez ceux qui ont une délétion, alors le QI verbal est plus élevé chez ceux qui ont une disomie. Les personnes atteintes de disomie auraient une moins bonne acuité visuelle et un déficit de la vision stéréoscopique. Ceci est conforté par le fait que les capacités inhabituelles pour la réalisation de puzzles sont retrouvées dans les SPW par délétion. Les dernières études (5,28) ont montré qu'il existait une différence parmi les patients porteurs de délétion en fonction de la longueur de la délétion dont il existe 2 grands types une forme longue et une forme courte en fonction des points de cassure sur le chromosome 15. La forme longue s'accompagne d'un tableau plus marqué.
- il existe un haut risque de troubles psychotiques en cas de disomie (3).
- le poids de naissance est plus faible en cas de délétion. Les nourrissons présentant une disomie sont gavés moins longtemps et l'hyperphagie se manifeste plus tardivement chez les filles.
- l'hypopigmentation est présente dans les cas de délétion.
- les lésions de grattage et d'automutilation sont plus fréquentes en cas de délétion.
- l'âge parental est sans influence sur la survenue d'une délétion, mais l'âge maternel élevé favorise le mécanisme de disomie uniparentale, par non disjonction des homologues durant la gamétogénèse maternelle.

C) Les bases étiologiques

1) Les gènes contenus dans la région et le modèles murins (23)

a) Le ou les gène(s) impliqués 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 Necdine pourrait être incriminé dans le SPW. Ce gène est soumis à l'empreinte maternelle et s'exprime dans les tissus neuronaux différenciés, mais son expression n'est pas retrouvée chez les sujets atteints du SPW. Son rôle reste donc à préciser. Magel 2 est un gène de la même famille que Necdine et code pour une protéine qui s'exprime dans le système nerveux

- Les gènes codant pour les petits ARN nucléolaires (snoARN) pourraient jouer un rôle majeur par leur propriété de modifier les formes de certains récepteurs de la Sérotonine et de modifier l'expression génique (29,30).

Il existe d'autres gènes candidats dans la région critique : les progrès des connaissances permettront certainement de faire la part des rôles respectifs de chacun de ces gènes dans la détermination des manifestations cliniques caractéristiques de cette affection.

b) Les modèles murins

L'étude d'une souris invalidée pour le gène *Necdin* a montré une réduction du nombre de neurones dans l'hypothalamus, des comportements particuliers que l'on peut rapprocher du phénotype du SPW : grattage incessant, très bonne mémoire spatiale, petite taille à la naissance, problème de locomotion en début de croissance. Ces souris *necdin* meurent très précocement d'une hypoventilation alvéolaire

L'établissement d'une souris délétée pour *Magel 2* est actuellement en cours, ainsi que l'établissement d'une souris délétée pour les deux gènes *Necdin* et *Magel 2*.

Le modèle le plus intéressant pour l'étude du phénotype néonatal est celui de souris présentant une délétion d'origine paternelle de la région homologue humaine située sur le chromosome 7 qui présentent un retard de développement et des anomalies métaboliques retrouvées dans le tableau humain (26).

2) Anomalie de fonctionnement de l'hypothalamus

Les examens de la morphologie cérébrale n'ont pas mis en évidence d'anomalies majeures en dehors d'une diminution de la taille de l'anté-hypophyse parfois retrouvée à l'IRM.

Mais 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 hypogonadotrophique, troubles du comportement, trouble de la régulation thermique. Ces mêmes troubles sont retrouvés chez des patients opérés d'un crâniopharyngiome.

II Prise en charge

La prise en charge médicale et comportementale (16) doit s'accompagner d'une prise en charge administrative et sociale :

- demande d'une prise en charge à 100% au niveau de la caisse de sécurité sociale du patient,
- éventuellement demande d'une allocation d'éducation spéciale, d'une carte d'invalidité, d'une allocation adulte handicapé (à faire auprès de la CDES pour les enfants et de la COTOREP pour les adultes)
- discussion d'une curatelle ou tutelle pour les adultes

A) Endocrinologie et nutrition

1) Croissance staturale

a) Evolution

Un retard statural, une vitesse de croissance diminuée, un retard d'âge osseux sont fréquents dans le SPW, contrairement aux enfants ayant une obésité commune qui ont une vitesse de croissance normale ou augmentée, une maturation osseuse normale ou avancée. Prouver l'existence d'un déficit en GH chez ces enfants est difficile car une diminution de la sécrétion de GH est aussi retrouvée chez l'enfant ayant une obésité commune. Ce phénomène est réversible chez l'enfant sain lorsqu'il perd du poids. L'existence d'un déficit en GH a été longtemps méconnue dans le PWS car la diminution de sécrétion de GH était rapportée au surpoids. Actuellement de nombreux arguments plaident en faveur de l'existence d'un déficit en GH dans le PWS : la présence de taux bas de GH chez certains enfants n'ayant pas de surpoids ; l'existence d'un taux bas d'un facteur de croissance, l'insulin-like growth factor (IGF-I), dépendant de la GH (ce facteur est normal en cas d'obésité commune); l'existence d'une masse musculaire diminuée par opposition aux enfants ayant une obésité commune qui ont une augmentation de la masse musculaire (4). Ce déficit en GH serait d'origine hypothalamique.

b) Evaluation

Le déficit en GH doit être confirmé par 2 tests de stimulation pharmacologique qui retrouvent un pic abaissé de GH < 10 ng/ml et un taux bas d'IGF-I. En cas de déficit confirmé, il est nécessaire d'effectuer une IRM de la région hypothalamo-hypophysaire qui peut mettre en évidence une antéhypophyse de petite taille.

c) Traitement

Plusieurs études ont montré qu'un traitement par GH prescrit aux doses substitutives habituelles a pour conséquences (2, 7, 13, 18):

- une accélération staturale; le traitement débuté avant l'âge de la puberté entraîne une normalisation de la taille et un gain statural qui est de 1,8 DS après 4 ans de traitement (13). Peu de données de taille finale sont disponibles, elles seraient en moyenne de 159 cm pour les femmes et 170 cm pour les hommes d'après les tailles prédictives. Ces résultats sont à confirmer dans les années à venir.
- une amélioration de la composition corporelle avec une diminution de la masse grasse de 8 à 25% selon les auteurs ; cet effet survient surtout la 1^{ère} année puis le pourcentage de masse grasse se stabilise entre 2 et 4 ans de traitement. Il existe une augmentation de la masse maigre qui reste diminuée par rapport à la normale
- une augmentation de la densité osseuse
- une augmentation de la dépense énergétique de base. Dans le PWS, la dépense énergétique est diminuée et augmente significativement sous traitement avec une augmentation de l'utilisation des graisses
- une augmentation de l'agilité et des performances musculaires. Certains parents rapportent une amélioration spectaculaire de l'activité physique, une diminution de l'hypotonie. Ceci a été mesuré de façon objective dans certaines études à l'aide de tests de performance physique. Malgré ces améliorations la force musculaire et l'agilité restent en-dessous des normes.
- une augmentation des capacités respiratoires en partie liée à l'effet de GH sur les muscles respiratoires

(Figure 2 : évolution de la taille, du poids et du BMI sous traitement par GH).

L'amélioration de la croissance, de la composition corporelle, des performances physiques parfois spectaculaires ont abouti au fait qu'aux Etats-Unis et dans la plupart des pays européens le traitement par GH puisse être prescrite dans le PWS, qu'il y ait ou non un déficit en GH. En France l'AMM et le remboursement du traitement sont possibles depuis avril 2002 chez l'enfant dont le PWS a été confirmé par un test génétique (mais pas chez l'adulte). La GH est prescrite dans le cadre des médicaments d'exception.

Les doses utilisées sont les mêmes que celles prescrites en cas de déficit en GH : 0,035 mg/kg/jour sans dépasser 2,7mg/j.

En l'absence d'étude sur le traitement par GH à long terme dans le PWS, les indications du traitement par GH restent à définir précisément. Actuellement le traitement par GH peut être proposé chez l'enfant en cas :

- de retard statural ou ralentissement de la vitesse de croissance
- de prise pondérale excessive
- d'hypotonie importante

Il n'y a pas de consensus sur l'âge du début du traitement. Un début très précoce est préconisé par certaines équipes pour améliorer l'hypotonie des premiers mois (15), limiter le développement du tissu adipeux (en particulier en diminuant la prolifération des adipocytes).

La durée du traitement reste à être confirmée, probablement jusqu'à la fin de la croissance. Si le traitement est interrompu, la croissance se ralentit, le pourcentage de la masse grasse s'élève à nouveau. Les critères AMM imposent l'arrêt du traitement lorsque l'âge osseux est supérieur à 15 ans ou la taille supérieure à 170 cm chez le garçon, l'âge osseux est supérieur à 13 ans ou la taille supérieure à 160 cm chez la fille. Il n'y a pas actuellement de données sur l'utilisation de la GH chez l'adulte atteint de PWS.

Durant le traitement par GH le bilan glucidique doit être particulièrement surveillé, le traitement par GH entraînant une résistance à l'insuline. Les enfants atteints de PWS probablement du fait de leur surpoids ont un risque plus élevé de développer un diabète de type 2. Les études ont mis en évidence une augmentation des insulinémies sous GH mais la tolérance au glucose reste normale. Il est recommandé d'évaluer la tolérance au glucose avant le début du traitement et de la surveiller ultérieurement surtout en cas de surpoids.

En cas de scoliose préexistante une aggravation de cette scoliose peut être redoutée en raison de la poussée de croissance déclenchée par la mise sous GH. Une surveillance orthopédique plus rapprochée est donc nécessaire.

Même si le traitement par GH normalise la croissance et améliore la composition corporelle, la masse musculaire reste diminuée, la masse grasse augmentée. D'autres mesures notamment diététiques, de rééducation physique demeurent indispensables.

Le traitement par GH doit être mis en route après avoir éliminé toute cause d'obstruction nasale par un examen ORL et au moindre doute, après avoir vérifié l'absence d'apnées centrales par une polysomnographie. En effet des rares cas de décès par anomalies respiratoires ont été décrits chez des enfants atteints du PWS, traités ou non par GH (31). Il est possible que chez ces enfants ayant de plus des fosses nasales étroites, la GH soit un facteur précipitant des difficultés respiratoires par l'hypertrophie du tissu lymphoïde qu'elle peut induire. Aujourd'hui les études ne permettent pas de conclure sur l'effet délétère de GH.

2) Le poids, les troubles du comportement alimentaire et la prévention de l'obésité

a) Evolution, deux périodes :

. En période néonatale et durant les premiers mois de vie, l'importance de l'hypotonie associée au faible réflexe de succion, aux troubles de la déglutition et aux difficultés respiratoires peut rendre toute alimentation impossible. L'enfant ne pleure pas, ne réclame pas, tête très mal et la prise du biberon peut durer plus d'une heure sans que la quantité ingérée soit pour autant suffisante.

. Par la suite, si aucune prévention n'est faite, l'obésité devient évidente entre 3 et 5 ans. Elle a une distribution généralisée, épargnant seulement la partie distale des doigts et l'étage supérieur de la face.

D'un côté les patients atteints du SPW ont des besoins énergétiques réduits en raison de la diminution du métabolisme de base (environ 60% de la normale pour leur âge) ; et de l'autre ils ont un déficit de la sensation de satiété avec une faim permanente. Le seuil de la satiété est plus élevé chez les personnes atteintes du SPW et cette satiété est beaucoup moins durable. Mis dans la situation de pouvoir consommer spontanément ils ingèrent de 5 à 6000 kcal par jour (21)

Les accès de boulimie sont donc incontrôlables et l'hyperphagie est un problème permanent. Mais l'importance des troubles du comportement alimentaire est variable (modérés dans 1/3 des cas, majeurs dans 2/3 des cas). Certains enfants s'arrêtant de manger sur simple demande des parents, d'autres mettant en place de véritables stratégies pour avoir accès à la nourriture (vols, mensonges, stockages de nourriture, visite au réfrigérateur pendant la nuit avec même l'absorption d'aliments encore congelés, ingestion d'aliments pour animaux ou de détritiques ...)

b) Physiopathologie

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. Ils ont des taux élevés de leptine proportionnellement à l'augmentation de la masse grasse (6)

- les taux plasmatiques de ghreline sont élevés (10,12,27). Cette hormone sécrétée au niveau de l'estomac stimule l'appétit, elle 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 anaboliques 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. Normalement les taux circulants de ghreline sont corrélés négativement avec le BMI et sont donc bas dans l'obésité commune. Cummings et al. ont montré récemment que les taux plasmatiques de ghreline dosés à jeun chez les patients PWS étaient 3 à 5 fois plus élevés que ceux dosés chez des patients ayant une obésité commune. La ghreline est aussi un puissant sécrétagogue de GH au niveau de l'hypophyse. Ainsi elle pourrait jouer un rôle essentiel dans l'hyperphagie et le déficit en GH du SPW.

Une étude préliminaire récente a mis en évidence une diminution des taux plasmatiques de ghreline après administration pendant 5-7 jours d'ocréotide, un agoniste de la somatostatine, chez l'enfant atteints de PWS (19). L'effet à long terme de cette substance sur le poids et la prise alimentaire est en cours d'évaluation.

c) Traitement

. dans les premiers mois de vie

L'importance des troubles peut rendre toute alimentation impossible. Le recours au gavage gastrique est souvent nécessaire pendant les 3 à 4 premiers mois de vie. Mais l'alimentation doit autant que possible se faire par la bouche (tétines usagées à trous larges, biberons-cuillères prévus pour les fentes labio-palatines). Il est nécessaire de prévoir un bilan orthophonique précoce, 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.

Il est important de préparer l'avenir par une éducation alimentaire précoce :

- . habituer l'enfant à aimer boire de l'eau pure
- . ne pas développer son goût du sucré et du gras
- . trouver d'autres modes de récompense que le bonbon ou le gâteau

. la prévention de l'obésité doit être une priorité. Il est nécessaire de commencer précocement car la constitution d'un stock d'adipocytes plus important dans le premier âge est de moins bon pronostic pour le poids à l'âge adulte. Traiter l'obésité, c'est d'abord essayer de la prévenir. Le suivi pondéral doit être régulier avec une courbe de poids et le calcul du BMI.

Plusieurs types d'actions sont possibles :

- le régime strict à vie est indispensable : il vise à diminuer les apports caloriques. Les besoins caloriques pour une personne atteinte du SPW sont les suivants : 8 à 11 kcal par centimètre de taille permet de maintenir le poids et 7 à 8 kcal par centimètre de taille permettent en général une perte de poids lente. Pour un adulte atteint du SPW il convient de lui proposer un apport calorique moyen de 1200 à 1500 kcal/24h.

Toute nourriture ou argent doivent être inaccessibles et mis sous clef. Il est conseillé d'étendre la 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. « Le régime est une affaire de famille ». La personne atteinte d'un SPW ne peut gérer seule ses problèmes alimentaires car la faim reste incontrôlable (25).

- d'autres actions peuvent augmenter la dépense calorique en agissant sur la masse musculaire et le métabolisme de base : il convient de favoriser l'exercice musculaire et la pratique de sports adaptés : piscine, bicyclette, En raison de la surcharge pondérale et de l'hypotonie sous jacente, les patients atteints du SPW ont tendance à limiter leurs activités physiques.

- agir sur la sensation de satiété

. la pose d'un anneau gastrique est contre-indiquée car elle impose le suivi scrupuleux d'un régime qui est difficile chez ces patients ayant des compulsions alimentaires. Par ailleurs elle présente des dangers propres au SPW en raison de la diminution des vomissements et du risque de dilatation aiguë de l'estomac.

. la chirurgie gastrique « by-pass » consiste à court-circuiter une grande partie de l'estomac et du duodénum en pratiquant une anastomose gastro-jéjunale. Dans l'obésité commune cette intervention entraîne une perte de poids importante. Récemment une étude a rapporté une diminution importante des taux circulants de ghreline après ce type d'intervention chez l'adulte obèse (11). Ceci n'a pas été encore étudié dans le SPW mais cette thérapeutique

pourrait se révéler efficace chez ces patients où des taux élevés de ghreline sont peut-être impliqués dans l'origine de l'hyperphagie.

- médicaments

. La sibutramine (Sibutral°, Reductil°, Meridia), est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et agit au niveau de l'hypothalamus. Elle stimule également la thermogénèse indirectement par activation des récepteurs β -3 adrénergique. Mais cette substance 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.

3) L'hypogonadisme

Le plus souvent les patients atteints d'un PWS ont un hypogonadisme qui a un début prénatal et qui se confirme ultérieurement par un développement pubertaire retardé et incomplet (9). Durant l'enfance chez le garçon une ectopie testiculaire est très fréquente. Une chirurgie d'abaissement testiculaire est souvent nécessaire notamment lorsque les testicules sont en position inguinale haute ou non palpables. Une pilosité pubienne et axillaire apparaît parfois précocement mais elle reste peu fournie (Tanner 2-3). Les testicules sont de petite taille, la verge infantile. Une gynécomastie peut être présente, aggravée par le surpoids. Chez les jeunes filles on observe habituellement un développement mammaire spontané et parfois des menstruations qui sont alors retardées, irrégulières et de faible abondance. Des exceptionnelles grossesses ont été rapportées.

Cet hypogonadisme est d'origine hypothalamique entraînant une anomalie de sécrétion des gonadotrophines. De plus l'ectopie testiculaire peut entraîner des lésions testiculaires.

A l'âge de la puberté l'absence de progression des signes pubertaires impose un bilan qui retrouve des taux bas de testostérone chez le garçon, des taux bas d'oestradiol chez la fille. Le test au LHRH montre le plus souvent une réponse insuffisante des gonadotrophines LH et FSH mais il peut être normal (dans un tiers des cas pour certains auteurs) compatible avec un déficit partiel d'origine hypothalamique. 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 2 sexes).

Chez le garçon le traitement par testostérone s'administre par voie intramusculaire toutes les 3 semaines. Dans certains cas il peut être discuté dans la crainte d'augmenter l'agressivité. Chez la fille est prescrit un traitement séquentiel associant oestrogènes naturels et progestatifs.

B) Développement et comportement

1) Déficience intellectuelle

a) Evaluation

Dans les premiers mois de vie, l'importance de l'hypotonie peut gêner l'évaluation des capacités de l'enfant. Le retard des acquisitions psychomotrices est constant : la station assise est acquise en moyenne à 1 an, la marche vers 24 à 30 mois.

L'acquisition du langage se fait avec retard et des difficultés d'expression sont présents chez presque tous les enfants. Il est difficile de faire la part de ce qui est en relation avec la déficience intellectuelle et ce qui est dû à l'hypotonie et au défaut d'articulation.

Le retard mental est habituellement léger ou modéré avec un QI entre 60 et 90, mais il existe une grande variabilité. On constate des faiblesses relatives en arithmétiques, en raisonnement séquentiel, en mémoire auditive et à court terme. Mais il y a des forces relatives en lecture, en compréhension de la lecture, en mémoire à long terme, en repérages spatiaux et visuels et dans l'exécution de puzzles. La discrimination visuelle est meilleure que la discrimination auditive.

b) Traitement

. l'orthophonie (bilans et suivi régulier). 3 types d'interventions :

- mécanique : en raison de l'hypotonie de la sphère bucco faciale il convient de débiter une prise en charge précoce des troubles de la déglutition : lutte contre les fausses routes, puis apprentissage de la mastication
- communicatif : non seulement sur l'articulation mais aussi sur l'usage du langage oral
- cognitif : travail sur les apprentissages, sur les problèmes d'orientation spatiale. La tendance spontanée aux activités répétées et stéréotypées peut être mis à profit dans les apprentissages.

. la rééducation psychomotrice

- à débiter dès les premiers mois de vie, et sera axée sur la motricité globale éventuellement en association avec la kinésithérapie,
- un soutien en psychomotricité fine sera souvent nécessaire pendant l'enfance.

. une scolarisation en milieu ordinaire est souhaitable quand elle est possible. Elle nécessitera des adaptations (ex : cantine) et un soutien scolaire. Mais ces enfants qui sont plus lents et ont besoin d'une relation individuelle, peuvent justifier d'une scolarisation en classe à petits effectifs ou dans un établissement spécialisé type IME. L'importance des troubles du comportement conditionne également les possibilités d'accueil en milieu ordinaire.

2) Troubles du comportement

a) Evolution

Les troubles du comportement apparaissent généralement dès l'âge de 3 ans et s'accroissent avec l'adolescence pour se stabiliser ensuite.

Il s'agit de tendances obsessionnelles, de crises de colère difficiles à contrôler qui peuvent perturber l'organisation de la prise en charge, de la scolarisation et de la vie collective. Dans certains cas, les personnes atteintes du SPW peuvent devenir agressives. Par ailleurs, elles sont souvent entêtées, difficiles à sortir de la routine, avec des comportements rituels et des questions répétitives. Elles ont une grande instabilité avec une réelle labilité émotionnelle et des sauts d'humeur cyclique. Elles ont une immaturité affective, mais sont très douées pour manipuler leur entourage. Leurs compétences dans la vie quotidienne (ex compétences domestiques) sont bonnes et s'accroissent au fil du temps, mais elles ont des difficultés au niveau de la socialisation et de l'autonomie.

b) Traitements

. le cadre de prise en charge et les lieux de vie ont une importance majeure.

Il conviendra de trouver un cadre structuré, permettant à la personne atteinte du SPW non seulement d'être occupée (ce qui lui évite de penser aux problèmes alimentaires) mais également l'acquisition très progressive d'une certaine autonomie.

Les professionnels qui s'occupent du jeune doivent connaître ces tendances comportementales et peuvent essayer de cerner les facteurs déclenchant les troubles du comportement (l'ennui, les changements imprévus, les frustrations alimentaires ...).

Pour répondre aux questions répétitives, il faut se souvenir que les personnes atteintes du SPW ont du mal à assimiler des informations orales et qu'elles ont une mauvaise mémoire auditive. Il faut éviter les discussions mais leur donner l'information également sous forme visuelle : dessins, calendriers, graphiques, pictogrammes.

. les aides psychologiques peuvent apporter un soutien et doivent être proposées.

. les traitements médicamenteux doivent être utilisés avec une grande prudence. Certains patients semblent bénéficier de la mise sous inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, mais il y a un risque de voir apparaître des accès maniaques. La Fluoxétine (Prozac^o) pourrait améliorer non seulement les troubles du comportement et aussi l'hyperphagie. L'utilisation de faibles doses est préconisée

3) troubles psychiatriques

Les personnes atteintes du SPW sont particulièrement prédisposées aux troubles psychiatriques : dépression, perte du contact avec la réalité, hallucinations, troubles bipolaires (fréquents) et autres psychoses. Jusqu'à 30% des adultes pourraient souffrir de ces troubles. Les affections psychotiques sont particulièrement fréquentes quand le SPW est dû à une disomie. Il convient de consulter au moindre doute et d'être vigilant aux signes avant-coureurs.

Les patients atteints du SPW doivent être prise en charge sur le plan médicamenteux en suivant les indications de la pharmacopée classique, mais en tenant compte du fait qu'il existe une particulière sensibilité aux traitements. Dans les troubles de l'humeur, il semble que le Lithium et la Carbamazépine donnent de bons résultats. Si l'on est conduit à utiliser des psychotropes et des antidépresseurs (surtout ceux de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) il y a un risque de passer d'un état dépressif à un état maniaque.

C) Problèmes neuro-musculaires et orthopédiques

1) L'hypotonie

a) Evaluation

L'électromyogramme et les vitesses de conduction nerveuses ainsi que la biopsie musculaire sont normales. Ces examens sont inutiles y compris à visée diagnostique. Les examens de la morphologie cérébrale n'ont pas mis en évidence d'anomalies spécifiques.

b) Traitement

- une stimulation adaptée améliore l'hypotonie. Il est donc nécessaire de proposer des séances de kinésithérapie et/ou de psychomotricité pluri-hebdomadaires.

- un appareillage et notamment un siège moulé sera proposé si l'importance de l'hypotonie le justifie. Ceci permet à l'enfant de profiter de la position assise : exploration du monde environnant par une vision horizontale, possibilité de préhension sur une tablette, de manipulation, tout en maintenant le dos en rectitude.

- L'indication d'un traitement par GH peut être discutée si l'hypotonie est majeure et qu'elle gêne considérablement le développement psycho-moteur de l'enfant.

- Le Coenzyme Q10, actuellement à l'étude, aurait pour effet d'augmenter le tonus musculaire.

2) Les problèmes orthopédiques

a) Evaluation

- la survenue de scoliose et de cyphose est favorisée et aggravée par l'hypotonie et la surcharge pondérale. Elle peuvent être très précoces, parfois même dans les premières années de vie. Ces atteintes rachidiennes majorent le retentissement respiratoire lié à l'hypotonie et à l'obésité. Il convient de faire des radios du rachis au moindre doute et systématiquement avant la mise sous traitement par GH ou au moment de la puberté

- les pieds plats sont plus en rapport avec l'obésité et l'hypotonie que dus à une anomalie osseuse s'intégrant dans le cadre du SPW

- le genu valgum est également fréquent dans les SPW et accentué par l'obésité

- il existe un certain degré d'hyperlaxité ligamentaire qui rend les entorses plus fréquentes.

- l'arthrose précoce est favorisée par la surcharge pondérale.

b) Traitement

Le traitement mécanique des anomalies rachidiennes est rendu difficile par l'importance de l'obésité. Le corset perd une partie de son efficacité, et l'action de la kinésithérapie est moindre en raison de l'hypotonie sous-jacente. Le recours à la chirurgie est donc souvent nécessaire.

En ce qui concerne les autres problèmes orthopédiques le traitement ne diffère pas du traitement standard.

D) D'autres problèmes somatiques

1) Problèmes respiratoires

Les signes cliniques sont : une somnolence diurne, un sommeil agité, des pauses respiratoires, des ronflements, des sueurs nocturnes.

La pathogénie des problèmes respiratoires de personnes atteintes de SPW semble multifactorielle, associant de 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 quelques décès qui ont pu survenir chez des enfants jeunes et non obèses.

Il convient donc, devant le moindre signe clinique, même en l'absence de surcharge pondérale, de procéder à une exploration polygraphique du sommeil ou au minimum une mesure de la saturation nocturne (14).

2) Problèmes cutanés

- l'importance des lésions de grattage peut être préoccupante et peut nécessiter des greffes cutanées. L'utilisation de la Fluoxétine, inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine a été utilisée avec succès dans certains cas, mais il convient d'être prudent.

- il existe fréquemment un lymphoedème qui justifie des bas de contention et des drainages lymphatiques.

3) Problèmes stomatologiques

Les patients atteints du SPW sont particulièrement exposés à la survenue de caries. En effet, ils présentent une hypoplasie de l'émail dentaire, une mal occlusion dentaire, avec une bouche ouverte en permanence et une salive épaisse. Par ailleurs leurs troubles de la sphère buccale font que la mastication est acquise avec retard et leur difficulté de développement ne favorise pas un bon brossage des dents.

Il convient également de mettre précocement en place une surveillance orthodontique, car la mâchoire inférieure est parfois petite et l'éruption dentaire peut en être gênée.

4) Problèmes ophtalmologiques

Un examen OPH régulier doit être proposé à la recherche d'une myopie et/ou d'un strabisme.

5) Troubles de la régulation thermique

Ils ne semblent pas être différents de ceux rencontrés chez des enfants atteints d'affections neurologiques centrales.

6) Autres

Des convulsions surviennent dans environ 15% des cas et essentiellement dans les délétions, en général sans évolution chronique. L'énurésie nocturne est fréquente.

E) L'accès à l'autonomie

Pour les personnes atteintes du SPW l'autonomie est difficile à acquérir (32) non seulement en raison des problèmes alimentaires mais aussi à cause de leur manque de maturité et de capacité du jugement :

- en ce qui concerne les problèmes alimentaires la pulsion est si forte qu'il leur est quasi impossible de prendre en charge seul leur régime et de gérer les aspects financiers de la vie quotidienne. Tout l'argent sera utilisé pour s'acheter de la nourriture.

- les personnes atteintes du SPW ont souvent une mauvaise appréciation de la réalité faisant soit une confiance aveugle au premier venu, ou se montrant d'une méfiance infondée. Par ailleurs la fréquence des troubles psychiatriques réduit d'autant leurs possibilités d'autonomie. La mise sous curatelle ou tutelle est souvent nécessaire.

CONCLUSION

En dehors des premiers mois de la vie, la symptomatologie du SPW est dominé par l'obésité et les troubles psychiatriques.

L'étude du phénotype comportemental dans le SPW et des mécanismes organiques sous-jacents permettra de développer de nouveaux liens, notamment, entre la psychiatrie, la génétique, les recherches pharmacologiques .

Actuellement les propositions de prise en charge du SPW s'appuient principalement sur des aides « comportementales » et sur l'organisation du mode de vie des personnes atteintes.

Le traitement par GH offre depuis peu une nouvelle possibilité thérapeutique chez l'enfant. L'approche multidisciplinaire pour permettre des soins de qualité à ces enfants est nécessaire.

Dans le futur, il sera peut-être possible d'avoir d'autres aides pharmacologiques, notamment par des substances agissant sur la régulation hypothalamique. Une autre orientation serait la possibilité de réexpression des gènes portés sur le chromosome d'origine maternelle, mais ceci reste encore très théorique.

TABLEAU I : SPW consensus sur les critères de diagnostic, établi par Holm en 1993

Les signes majeurs

1. hypotonie néonatale d'origine centrale avec une faible succion, s'améliorant progressivement avec l'âge
2. difficultés alimentaires dans la première année de vie, pouvant nécessiter le recours au gavage, avec une mauvaise prise de poids et des difficultés « d'élevage »
3. prise de poids trop rapide par rapport à la taille (traversée deux couloirs) entre l'âge de 12 mois et de 6 ans ; obésité d'origine centrale
4. traits caractéristiques du visage, dolichocéphalie, visage étroit ou rétraction bifrontale, yeux en amande, bouche petite avec une lèvre supérieure fine et des commissures tombantes (3 de ces caractéristiques au moins)
5. hypogonadisme avec selon l'âge :
 - a. hypoplasie génitale (Garçons : hypoplasie scrotale, cryptorchidie, micro-pénis, petits testicules ; Filles : absence ou hypoplasie sévère des petites lèvres et/ou du clitoris)
 - b. retard pubertaire (en l'absence de traitement substitutif) après l'âge de 16 ans (Garçons : petites gonades, peu ou pas de barbe et de pilosité corporelle, absence de mue. Filles : menstruations rares ou absentes)
6. retard psychomoteur global chez les enfants de moins de 6 ans. Déficience intellectuelle modérée et difficultés d'apprentissage chez les enfants plus âgés
7. hyperphagie, recherche constante de nourriture, obsessions alimentaire
8. délétion 15q11-13 sur un caryotype haute résolution, ou toute autre anomalie cytogénétique ou moléculaire dans la région du SPW, ainsi qu'une disomie maternelle

1. Les signes mineurs

1. diminution des mouvements fœtaux ou nourrisson hypotonique ou cri faible, s'améliorant avec l'âge.
2. troubles du comportement caractéristiques : accès de colère, violents sauts d'humeur, comportement obsessionnel et compulsif, tendance à tout argumenter, à être en opposition, rigide, manipulateur, possessif, et têtu ; accès de persévérations, vols et mensonges (5 de ces caractéristiques au moins)
3. troubles du sommeil et apnées du sommeil
4. petite taille à l'âge de 15 ans en comparaison avec le terrain familial (en l'absence de traitement par hormone de croissance)
5. hypopigmentation, cheveux et peau clairs par rapport à la famille
6. petites mains (< 25^{ème} persentile) et / ou pieds (<10^{ème} persentile) par rapport à leur taille
7. mains étroites avec un bord cubital rectiligne
8. anomalies oculaires : strabisme, myopie
9. salive épaisse avec des dépôts aux niveaux des commissures labiales
10. difficultés articulaires
11. lésions de grattage cutané

Les signes associés, pouvant consolider le diagnostic

1. une diminution de la sensibilité à la douleur
2. une diminution du réflexe de vomissement
3. des troubles de la régulation thermique
4. une scoliose et / ou un cyphose
5. une ménopause précoce

6. une ostéoporose
7. une performance particulière dans l'exécution des puzzles
8. une étude neuromusculaire normale

Pour évaluer le score, les signes majeurs valent 1 point chacun. Les critères mineurs valent 1/2 point chacun. Les signes associés augmentent la certitude diagnostique, mais ne sont pas comptabilisés dans le score. Pour les enfants de moins de 3 ans : 5 points sont nécessaires au diagnostic, dont 4 doivent venir des signes majeurs. Pour les enfants de plus de 3 ans et les adultes. Un score total de 8 points est nécessaire pour le diagnostic, les signes majeurs doivent représenter au moins 5 points du total.

TABLEAU II : Suggestion de nouveaux critères devant conduire à faire une recherche génétique de SPW, établis par Gunay-Aygun en 2001

De la naissance à l'âge de 2 ans

1. L'association d'une hypotonie et d'un faible réflexe de succion

De 2 à 6 ans

1. hypotonie associée à un antécédent de faible réflexe de succion
2. retard global de développement

De 6 à 12 ans

1. antécédent d'hypotonie avec faible réflexe de succion (fréquemment l'hypotonie persiste)
2. retard global de développement
3. alimentation excessive (hyperphagie ; obsession de la nourriture) avec obésité centrale si par de prise en charge

De 13 ans et à l'âge adulte

1. difficultés cognitives ; habituellement retard mental modéré
2. alimentation excessive (hyperphagie ; obsession de la nourriture) avec obésité centrale si par de prise en charge
3. hypogonadisme d'origine hypothalamique et/ou troubles du comportement typique (incluant des accès de colère et des traits obsessivo-compulsifs)

Tableau III : Recommandations dans la prise en charge des enfants atteints de PWS

<p>Prise en charge médicale</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> nutritionnelle<input type="checkbox"/> endocrinienne (retard statural, retard pubertaire)<input type="checkbox"/> développementale et comportementale<ul style="list-style-type: none">- suivi orthophonique- suivi en psychomotricité, kinésithérapie- suivi psychologique<input type="checkbox"/> orthopédique<input type="checkbox"/> ophtalmologique<input type="checkbox"/> stomatologique
<p>Prise en charge administrative et sociale</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> prise en charge à 100%<input type="checkbox"/> AES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) American Society of Human Genetics, American college of Medical genetic test and Technology Transfer Committee. ASHG/ACMG Report : Diagnostic testing four Prader-Willi and Angelman syndromes. *Am J Hum Genet* 1996 ; 58 : 1085-1088.
- 2) Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Canas JA, Vitollo PM, Sarrantonio M. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996 ; 9 (3) : 393-400.
- 3) 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 uni parental disomy. *Lancet* 2002 ; 359 : 135-136.
- 4) Burman P, Ritzen M, Lindgren C. Endocrine dysfunction in Prader-Will Syndrome: a review with special reference to GH. *Endocrine Reviews* 2001; 22 : 787-799.
- 5) Butler MG, Bittel DC, Kibiryeveva 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.
- 6) Butler M, Moore J, Morawiecki A, Nicolson M. Comparison of leptin levels in Prader-Willi syndrome and control individuals. *Am J Med Genet* 1998 ; 75 : 7-12.
- 7) Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term therapy in Prader-Willi syndrome : a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 1581-1585.
- 8) Cassidy S. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 1997 ; 34 : 917-923.
- 9) Crino A, Schiaffini R, Spera S, Beccaria L, Benzi F, Bosio L, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2003 ; 162 (5) : 327-33.
- 10) Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med* 2002 ; 8(7) : 643-4.
- 11) Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1623-30.
- 12) Delparigi A, Tschop M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, et al. High circulating ghrelin : a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocr Metab* 2002 ; 87 : 5461-5464.
- 13) Eiholzer U, l'Allemand D. Growth hormone normalises height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. *Horm Res* 2000 ; 53 (4) : 185-92.

- 14) Eiholzer U, Noremann Y, l'Allemand D. Fatal outcome of sleep apnea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment. *Horm Res* 2002 ;58 (suppl 3) : 24-26.
- 15) Eiholzer U, Schlumpf M, Nordmann Y, l'Allemand D. Early manifestations of Prader-Willi syndrome : influence of growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001 ; 14 Suppl 6 : 1441-4.
- 16) Greenswag LR, Alexander RA. *Management of Prader-Willi Syndrome* 2nd ed. New-York : Springer-Verlag, 1995.
- 17) Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy S. The changing of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001 ; 108 : 1-5 e92 (électronique article).
- 18) Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88(5) : 2206-12.
- 19) Haqq AM, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, Weigle DS, Frayo RS, et al. Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88(8) : 3573-6.
- 20) Holm VA, Cassidy SB, Butles MG et al. Prader-willi syndrome : Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993, 91, 398-402.
- 21) Lindgren AC, Barkeling B, Hägg A, Ritzén EM, Marcus C, Rössner S. Eating behavior in Prader-Willi syndrome, normal weight, and obese control groups. *J Pediatr* 2000 ; 137 : 50-55.
- 22) Miller J, Silverstein J, Shuster J, Driscoll DJ, Wagner M. Short-Term Effects of Growth Hormone on Sleep Abnormalities in Prader-Willi Syndrome *Endocrinology* 2005 ; 146(10) : 4377-85.
- 23) Muscatelli F, Abrous DN, Massacrier A, Boccaccio I, Le Moal M, Cau P *et al.* Disruption of the mouse *Necdin* gene results in hypothalamic and behavioral alterations reminiscent of the human Prader-Willi syndrome. *Hum Molec Genet* 2000 ; 9 : 3101-3110.
- 24) Prader A, Labhart A, Willi H. Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptochidismun und Oligophrenie nach myotoniertgem Zustand in neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1956 ; 86 : 1260-1.
- 25) Serrano JA. Boulimie compulsive et perturbation de la conduite dans le syndrome de Prader-Labhart-Willi. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1997 ; 45 (1-2) : 54-61.
- 26) Stefan M, Ji H, Simmons RA, Cummings DE, Ahima RS, Friedman MI, Nicholls RD. Hormonal and metabolic defects in a prader-willi syndrome mouse model with neonatal failure to thrive. *Endocrinology* 2005 ; 146(10) : 4377-85.

- 27) Tauber M, Conte Auriol F, Moulin P, Molinas C, Delagnes V, Salles JP.
Hyperghrelinemia is a common feature of Prader-Willi syndrome and pituitary stalk interruption: a pathophysiological hypothesis. *Horm Res* 2004 ; 62(1) : 49-54.
- 28) 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.
- 29) Vitali P, Basyuk E, Le Meur E, Bertrand E, Muscatelli F, Cavaille J, Huttenhofer A. ADAR2-mediated editing of RNA substrates in the nucleolus is inhibited by C/D small nucleolar RNAs. *J Cell Biol* 2005 ; 169(5) : 745-53.
- 30) Vitali P, Cavaille J. Small RNA C/D and Prader-Willi syndrome. *Med Sci (Paris)*. 2005 ; 21(12) : 1017-9.
- 31) Vliet GV, Deal CL, Crock PA, Robitaille Y, Oligny LL. Sudden death in growth hormone-treated children with Prader-Willi syndrome. *J. Pediatr* 2004 ; 144 : 129-31.
- 32) Wharton R, Wang T, Graeme-Cook F, Briggs S, Cole RE. Acute idiopathic gastric dilatation with gastric necrosis in individuals with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 1997 ; 73 : 437-441.
- 33) Whittington J, Holland A, Webb T, Butles J, Clarke D, Boer H. Relationship between clinical and genetic diagnostics of Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 2002 ; 39 : 926-932.
- 34) Whittington J, Holland A, Webb T, Butles J, Clarke D, Boer H. Academic underachievement by people with Prader-Willi syndrome. *J Intel Disab Res* 2003 ; 47 part 2
- 35) Whittington J, Holland A, Webb T, Butles J, Clarke D, Boer H. Cognitive abilities and genotype in population –based sample of people with Prader-Willi syndrome . *J Intel Disab Res* 2003 ; 47 part 8
- 36) Wollmann HA, Schultz U, Grauer ML, Ranke MB. Reference values for height and weight in Prader-Willi syndrome based on 315 patients. *Europ J Pediatr*. 1998 ;157(8) : 634-42.

Adresse des associations

- en France

Association Prader-Willi France

Siège social : c/o J-Claude Laigneau

7, chemin du Costil Morin,

50740 Carolles

Tel : 02 33 51 37 73

Adresse Internet : <http://perso.wanadoo.fr/pwillifr>

Email : jean-claude.laigneau@wanadoo.fr

PWS.nourissier@wanadoo.fr

- aux USA

Site : www.pwsausa.org

Email : national@pwsausa.org

Centre de référence du Syndrome de Prader-Willi labellisé en Novembre 2004, regroupant les centres Sud de prise en charge autour du CHU de Toulouse, (Bordeaux, Montpellier, Nice, Marseille, Limoges, Lyon, Grenoble,) et l'hôpital marin d'Hendaye . Collaboration étroite avec le service de l'hôpital Necker-enfants malades .