

LE SYNDROME DE PRADER-WILLI

V. Beauloye¹, N. Jodogne², M. Dassy³, C. Bonnier⁴, S. Castelein⁵, G. François⁶,
V. Godding⁷, A. Renders⁸, S. Symann², D. Yuksel⁹, N. Revencu¹⁰, M. Tauber¹¹

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie neurogénétique complexe et rare caractérisée par une hypotonie néonatale sévère, une hyperphagie et une obésité d'apparition précoce, une petite taille, un hypogonadisme et des troubles de l'apprentissage et du comportement. Le diagnostic, la prise en charge précoces et le traitement par hormone de croissance (GH) ont transformé l'évolution de ces patients. Des réactions négatives à certains médicaments ou à une anesthésie, une insensibilité à la douleur, l'absence de vomissements, l'absence de température peuvent compliquer le diagnostic et la prise en charge de situations médicales urgentes.



VIGNETTE CLINIQUE

Jean, âgé de 11 et 3 mois est admis aux soins intensifs pédiatriques des cliniques universitaires Saint-Luc pour une détresse respiratoire sévère nécessitant une ventilation assistée dans le cadre d'une pneumonie à mycoplasme relativement banale. L'évolution de Jean mettra en évidence un syndrome d'apnées obstructives liées

au sommeil. Jean est actuellement de petite taille (140 cm, -1.3SDS) et présente une obésité morbide (84.3 kg, +2.8SDS ; BMI: 43, +3.9SDS) avec une hyperphagie, un déficit en hormone croissance et une intolérance glucidique, une cyphoscoliose et des troubles du comportement. L'histoire de Jean nous révèle l'admission en néonatalogie rapidement après la naissance pour une hypotonie majeure et des difficultés de succion nécessitant une alimentation par sonde. Jean a été opéré d'une cryptorchidie bilatérale. Il s'est assis à 14 mois, a marché à 25 mois et est actuellement scolarisé enseignement spécial de type II. Il a présente une prise de poids très précoce vers l'âge de 2 ans. L'année dernière, lors d'un barbecue, échappant à la vigilance de ses parents, il a mangé toutes les saucisses bien avant qu'elles ne soient cuites...

INTRODUCTION

L'histoire de Jean est caractéristique du syndrome de Prader-Willi (SPW). Le SPW associe: une hypotonie néonatale sévère, des difficultés alimentaires initiales puis, l'apparition précoce d'une obésité morbide associée à une hyperphagie, une petite taille, un hypogonadisme, des troubles d'apprentissage, des problèmes de comportement, des troubles psychiatriques avec des conséquences graves et induisant des difficultés majeures de prise en charge pour les patients, les familles, et les soignants. Récemment, les épidémiologistes ont souligné le taux important de morbidité et de mortalité tout au long de l'histoire naturelle de la maladie (1-2). Actuellement une prise en charge précoce adaptée permet de réduire la morbidité et en particulier de prévenir l'apparition précoce de l'obésité. Cela a pour conséquence non seulement d'améliorer la qualité de vie des patients mais aussi de diminuer les difficultés rencontrées par les familles et les soignants en mettant en place un accompagnement de l'entourage.

Le SPW est une maladie génétique complexe, associé à des dérégulations géniques affectant l'intervalle chromosomique 15q11q13 porté par le chromosome 15 humain (3). Cette région génomique contient un groupe de gènes régulés par l'empreinte

MOTS-CLEFS ► Syndrome de Prader-Willi, diagnostic, multidisciplinarité, hormone de croissance, urgence.

génomique parentale, un phénomène épigénétique qui conduit à une expression monoallélique dépendante de la transmission parentale des allèles. Par exemple pour un locus génique donné, seul l'allèle transmis par la mère est transcriptionnellement actif, alors que l'allèle provenant du père -qui peut être génétiquement identique- demeure dans un état silencieux. En ce qui concerne le locus SPW, certains gènes sont exprimés uniquement à partir de l'allèle paternel, alors que d'autres sont actifs exclusivement sur l'allèle maternel. L'expression monoallélique des gènes du locus SPW est sous le contrôle d'un centre d'empreinte (CE), localisé en amont et dont le fonctionnement est régulé par une méthylation différentielle de l'ADN : les allèles maternels et paternels sont respectivement hyper- et hypométhylés. Par des mécanismes complexes encore très mal compris, le CE coordonne à longues distances l'expression de l'ensemble des gènes du locus.

Il existe différentes formes génétiques de la maladie dont les principales sont :

- ▶ la délétion (environ 70 % des cas) (~ 6 Mbase) affectant l'intervalle 15q11q13 sur le chromosome 15 d'origine paternelle;
- ▶ la disomie uniparentale maternelle (DUP, environ 25 % des cas) c'est-à-dire la présence de deux copies du chromosome 15 d'origine maternelle.

Des données épidémiologiques récentes estiment une incidence de l'ordre de 1 pour 20 000 naissances, et une prévalence dans la population de 1 sur 50 000 (1-2).

SUSPICION DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic doit être évoqué devant les signes suivants (4) :

- ▶ **à la naissance ou pendant la période néonatale**, chez tous les enfants présentant une hypotonie sévère et inexpliquée. À cet âge, la présence d'une bouche en chapeau de gendarme avec lèvre supérieure fine et commissures labiales orientées vers le bas, d'yeux en amande, d'acromicrie (petites mains et petits pieds), et d'anomalies génitales suggère fortement le diagnostic clinique, qui doit être confirmé par l'analyse génétique ;
- ▶ **pendant l'enfance**, chez tout enfant obèse ayant des troubles des apprentissages, et/ou un retard de taille ou un ralentissement de la croissance, et/ou les traits dysmorphiques spécifiques cités plus haut, et une histoire néonatale d'hypotonie. Le test génétique à la recherche du SPW ne doit pas être réalisé de façon systématique chez tout enfant qui présente une obésité ;
- ▶ **chez l'adolescent et l'adulte** en présence de troubles du comportement et/ou psychiatriques

associés à une obésité avec impulsivité alimentaire et un impubérisme complet ou partiel.

CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

L'analyse de la méthylation de l'ADN devrait être réalisée en première intention car elle permet de confirmer le diagnostic par la mise en évidence d'une anomalie du profil de méthylation de la région Prader-Willi du chromosome 15 (4). Un profil de méthylation normal de la région exclut dans 99,9 % des cas le diagnostic de SPW. Des échantillons des parents ne sont pas nécessaires pour réaliser ce test. Si l'analyse de la méthylation de l'ADN révèle l'existence du seul profil maternel, alors le diagnostic de SPW est confirmé.

Une fois le diagnostic de SPW confirmé, il est indispensable de préciser le mécanisme génétique responsable afin de mettre en place une prise en charge adaptée (notamment une prise en charge précoce des troubles psychiatriques, plus sévères en cas de disomie uniparentale maternelle (5)) et d'assurer un conseil génétique.

Afin de déterminer le mécanisme génétique responsable, d'autres méthodes génétiques sont nécessaires :

- ▶ l'analyse par hybridation in situ par fluorescence (FISH) permet avec simplement un échantillon du patient de détecter des délétions de la région q11.q13 du chromosome 15 mais elle ne permet pas de reconnaître les chromosomes parentaux. De ce fait, utilisée en première intention, la FISH ne permet pas d'affirmer seule le diagnostic mais apporte une confirmation suffisante devant un tableau clinique très évocateur. Aussi, si le résultat de la FISH utilisée en première intention est négatif, il faut poursuivre les investigations par une étude du profil de méthylation de l'ADN afin d'éviter un « faux négatif ».
- ▶ le caryotype en haute résolution ne détecte que 60% des délétions chromosomiques interstitielles, il est donc aujourd'hui remplacé par la FISH;
- ▶ en l'absence de microdélétion, l'analyse du polymorphisme de l'ADN chez le patient et ses parents permettra de faire la distinction entre une DUP maternelle et de rares cas de défaut des mécanismes régissant l'empreinte génomique parentale qui conduisent à la perte de l'expression des gènes portés par le chromosome paternel (1 % des cas);

PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE

La complexité et la fragilité de ces patients justifient cette prise en charge multidisciplinaire dont

d'améliorer la qualité de vie des patients
r famille à tout âge et de diminuer la mor-

ctifs de la prise en charge et du suivi sont les

enir et/ou prendre en charge l'obésité et les
bles du comportement alimentaire;

ister et prendre en charge les comorbidités
n particulier les troubles orthopédiques, oph-
nologiques, ORL, bucco-dentaires, neurolo-
ues, respiratoires, les troubles du sommeil et
es complications liées à l'obésité;

plusieurs troubles respiratoires du sommeil (ap-
es obstructives, apnées centrales, hypoven-
tion) ont été rapportés chez ces patients (3).

syndrome d'apnée obstructive du sommeil
(SAOS) peut être expliqué par la salive épaisse, la
phoscoliose ou l'hypertrophie adénoïdienne,

associée à des voies aériennes supérieures
roites, et l'obésité. L'hypotonie des muscles res-
piratoires peut également jouer un rôle. Cepen-

ant, il a été montré récemment que les enfants
PW, très tôt au cours de leur vie, présentaient

les apnées du sommeil principalement d'ori-
gine centrale et, seulement, rarement un SAOS.

Cel suggère un trouble primaire du mécanisme
central du contrôle respiratoire. Cependant, chez

les enfants SPW présentant une obésité, la mor-
tié d'entre eux ont des signes de SAOS. L'éveil et

la réponse cardiorespiratoire au développement
rapide d'une hypoxie et d'une hypercapnie sont

également absents, diminués et/ou retardés. Des
anomalies de la période de sommeil mouve-

ments oculaires rapides (*rapid eyes movement*
[REM]) ainsi que des périodes d'endormissement

diurne excessif sont fréquentes dans le SPW. Au
vu de l'importance de la prévalence des troubles

respiratoires du sommeil chez ces enfants, des
études du sommeil et une évaluation ORL doivent

être réalisées dès que possible et obligatoirement
s'il existe des signes cliniques évocateurs (ronfle-

ments, apnées...). Ces différents facteurs mettent
rapidement l'enfant en difficulté lors d'une infec-

tion respiratoire banale.

- dépister et prendre en charge les anomalies endocriniennes (en particulier optimiser la croissance, dépister une hypothyroïdie ou une insuffisance surrénalienne éventuelle et prendre en charge l'hypogonadisme);
- dépister précocement les troubles du comporte-ment, les troubles psychiatriques et les prendre en charge;
- prévenir les situations d'urgence somatiques (respiratoires, digestives) ou psychiatriques en optimisant la formation et l'éducation des familles;
- optimiser l'intégration sociale, scolaire et profes-sionnelle.

TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE

Plusieurs études (6) ont montré un bénéfice en termes d'augmentation de la masse musculaire, de diminution de la masse grasse, d'augmentation de la vitesse de croissance et de la taille adulte, chez les enfants présentant un SPW, qu'ils soient déficitaires ou non en GH (80 % des enfants présentent un déficit en GH qui est responsable du retard de taille). La densité minérale osseuse est améliorée également ainsi que la dépense énergétique de repos et la mobilité. Ces améliorations pourraient contribuer à une meilleure qualité de vie et à une réduction des syndromes dépressifs. Le début du traitement peut être fait très précocement dans la première année de vie, après une évaluation globale et spécifique (6). Des données récentes suggèrent un effet bénéfique sur le tonus musculaire et sur les fonctions cognitives en plus des effets sur la croissance et la composition corporelle. S'il existe une obésité sévère, il est nécessaire de s'assurer d'une adhésion de l'entourage à la prise en charge de cette obésité, de l'absence d'apnées obstructives du sommeil et de diabète qui contre-indiqueraient transitoirement le traitement. L'efficacité du traitement par GH n'est optimale que dans le cadre d'une prise en charge globale.

Depuis octobre 2002, plusieurs rapports sur des décès inexplicables chez les enfants SPW ont été publiés. Pour la plupart, que les patients soient sous traitement par GH ou non, ces décès sont le plus souvent dus à des affections respiratoires ou à une complication de l'obésité. Une revue de la littérature incluant 64 enfants (42 garçons et 22 filles, 28 traités par GH) suggère une période de haut risque de décès durant les neuf premiers mois de traitement par GH (7).

À l'heure actuelle, à l'âge adulte, seuls les patients ayant un déficit prouvé en GH peuvent bénéficier d'un traitement par GH. Les bénéfices potentiels à la poursuite, au démarrage, ou à la reprise du traitement par GH à la fin de la croissance sont : l'optimisation du pic de masse osseuse, la poursuite de l'amélioration de la force et de la masse musculaire, la réduction de la masse grasse, la prévention de la morbidité cardio-vasculaire, et l'amélioration du bien-être et de la qualité de vie. Des données récentes de haut niveau de preuve démontrent un effet bénéfique du traitement par GH sur la composition corporelle des patients adultes atteints du SPW, qu'ils soient déficitaires ou non (6).

SITUATIONS MÉDICALES URGENTES

Ces patients sont fragiles et ont une morbidité et une mortalité élevées à tout âge de la vie. Ils pré-

sentent souvent une insensibilité à la douleur qui peut masquer des maladies graves, des troubles hypothalamiques avec absence de fièvre même lors d'infections sévères et perturbation de la sensation de soif augmentant le risque de déshydratation, des troubles du comportement qui peuvent retarder ou égarer le diagnostic. Ils sont très sensibles aux médicaments (en particulier les psychotropes), ce qui justifie l'utilisation de posologies de départ plus faibles. Les décès chez les adultes SPW sont le plus souvent en relation avec l'obésité et ses complications cardiorespiratoires ou dus à des septicémies causées par des infections cutanées et des pneumonies. Une infection respiratoire banale peut rapidement décompenser un status respiratoire fragile. Ils peuvent également faire des fausses routes sévères dues à leur voracité (8 % de décès) et des ruptures gastriques (2 % des décès) dans un accès boulimique. L'impossibilité de vomir souvent retrouvée chez ces patients peut compliquer ou retarder le diagnostic d'un tableau digestif aigu.

Une prudence particulière est indiquée lors de traitements chirurgicaux.

- ▶ Le risque anesthésique est a priori plus important chez ces patients qui peuvent présenter des complications respiratoires (spasmes laryngés à l'intubation, risque d'apnées ou d'hypoventilation post-anesthésie) et un risque thromboembolique majoré dû à l'obésité. Les patients atteints du SPW doivent être surveillés avec un monitoring en hospitalisation pendant les 24 premières heures au minimum.
- ▶ Le seuil de la douleur peut être élevé, ce qui peut entraîner un retard de diagnostic des complications postopératoires.
- ▶ Du fait de la fréquence des grattages, la cicatrisation peut être retardée et/ou compliquée par des surinfections.

Aussi, toute intervention doit être réalisée dans un centre qui a l'habitude de prendre en charge ces patients en lien avec l'équipe multidisciplinaire spécialisée.

RÉFÉRENCES

1. Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, Mortier G, Devriendt K, Legius E, Fryns JP. Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet* 2004; 12 (3):238-40.
2. Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet* 2001; 38 (11):792-8.
3. Tauber M, Cavaillé J. Le syndrome de Prader-Willi. *Obésité* 2011; 6:161-171
4. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hoken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11):4183-97.
5. Varela MC, Kok F, Setian N, Kim CA, Koifmann CP. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin Genet* 2005;67(1):47-52.
6. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(6):E1072-87.
7. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A* 2008;146(7):881-7

INFOS UTILES

Informations générales: <http://www.orphanet.net> (rubrique Prader-Willi)
 Site du Centre de référence en France: <http://www.chu-toulouse.fr/prader-Willi>
 Association Prader-Willi France: <http://www.prader-willii.fr>
 Prader-Willi Association (USA): <http://www.pwsausa.org>
 Association Prader-Willi Belgique: <http://www.prader-willii.be>

SUMMARY

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare and multifaceted neurogenetic disease characterized by severe neonatal hypotonia, hyperphagia, obesity starting in early childhood, hypogonadism, short stature, behavioural problems, and mental retardation. Early diagnosis, multidisciplinary care, and treatment with growth hormone (GH) strongly improve the patients' quality of life and development. Adverse reactions to anaesthetic or other drugs, high pain tolerance, and lack of vomiting, as well as instable temperature may be a source of problems in emergency situations.

KEY WORDS

Prader-Willi, diagnosis, multidisciplinary, growth hormone, medical alerts.

NOTES

Clinique multidisciplinaire pour les enfants atteints du syndrome de Prader-Willi, ¹Unité d'Endocrinologie pédiatrique, ²Service de psychiatrie infanto-juvénile, ³Service Diététique, ⁴Service de Neurologie pédiatrique, ⁵Service d'Otorhinolaryngologie, ⁶Unité de Sommeil pédiatrique, ⁷Unité de Pneumologie pédiatrique, ⁸Service de Médecine Physique, ⁹Service d'Ophtalmologie, ¹⁰Service de Génétique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique. ¹¹ Centre de référence du SPW, équipe d'endocrinologie, hôpital des Enfants, CHU de Toulouse, F-31000 Toulouse, France.

Correspondance :
Dr. VÉRONIQUE BEAULOYE

Cliniques universitaires Saint-Luc
Clinique multidisciplinaire pour les enfants
atteints du syndrome de Prader-Willi
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles