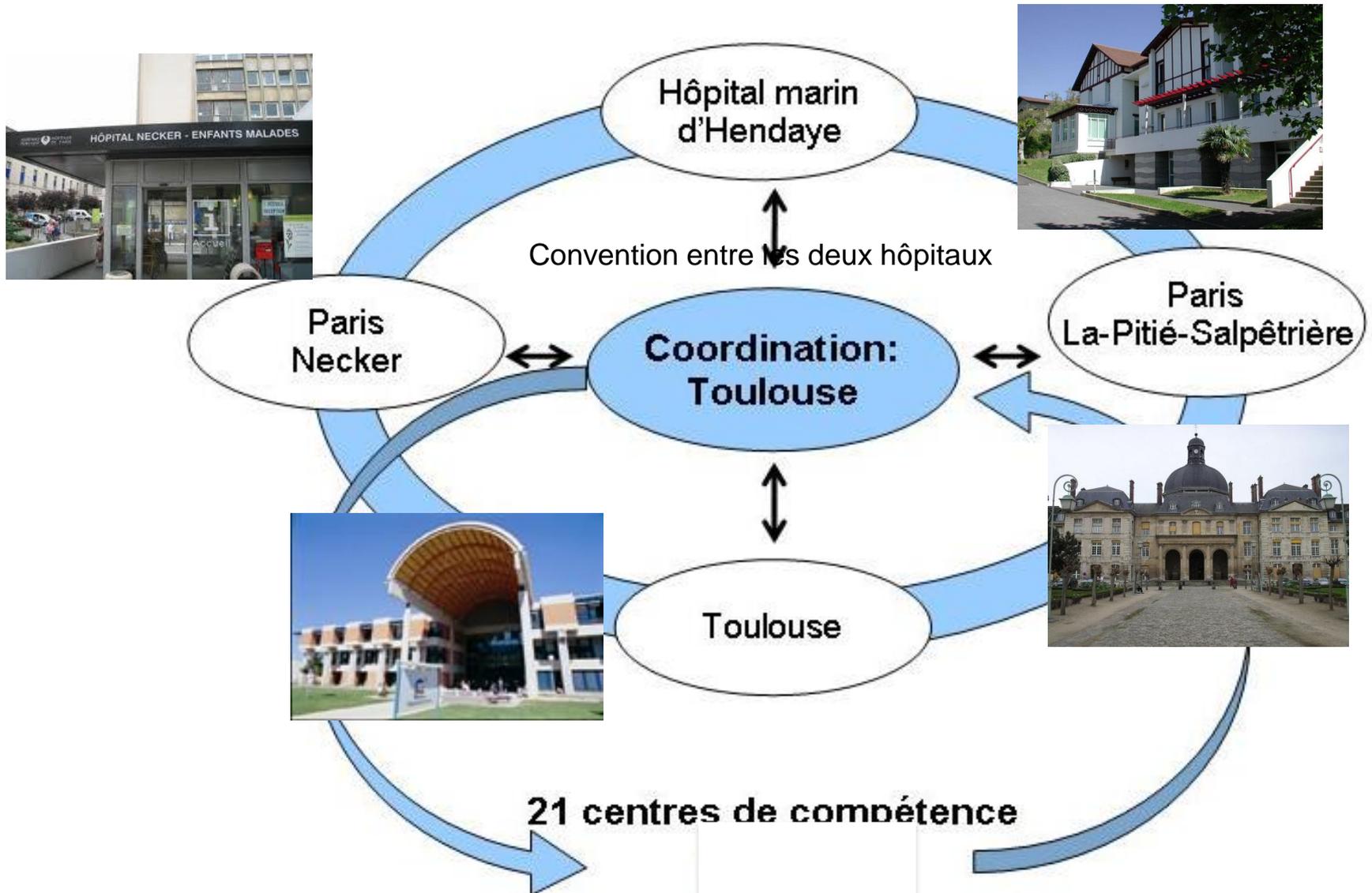


## Le point sur la recherche

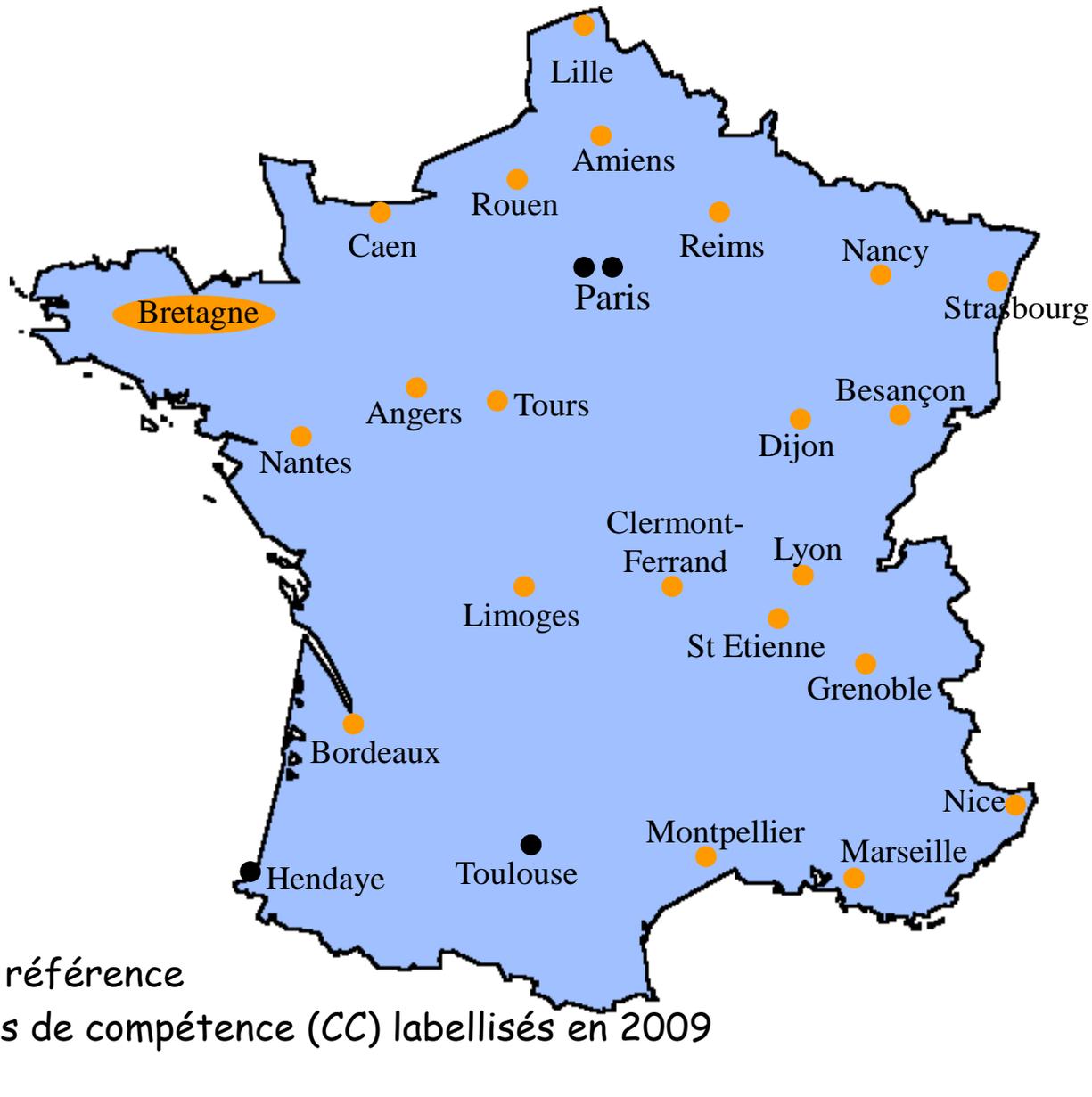
Maithé Tauber  
et l'équipe du centre de référence

# Les sites du centre de référence du syndrome de Prader-Willi

Une complémentarité exemplaire



# Les centres de compétence



## Rôles du centre de référence

Recours, coordination, expertise, enseignement, recherche

Association  
de  
patients

- coordination, filière de soins
- continuité des soins
- information et communication
- formation
- motivation, dynamiser

- base de données
- recherche : clinique,  
épidémiologique  
fondamentale

Recommandations

de pratique

Écriture et diffusion



## Base de données Prader-Willi

### Enfants et adolescents

Début Inclusions Juillet 2005



320 enfants inclus en Juillet 2012

#### Enquête sur les enfants et adolescents présentant un syndrome de Prader-Willi suivis dans le Centre de Référence

##### Fiche de recueil de données médicales

N° d'Identification

N° Centre N° Investigateur N° du patient 3 1<sup>ères</sup> lettres nom 2 1<sup>ères</sup> lettres prénom

Date

Sexe F  M

Suivi par  Généticien  Néonatalogiste  
 Pédiatre Hospitalier  Pédiatre Libéral  
 Autre Hospitalier  Autre Libéral

Précisez

Date de naissance

Lieu de naissance : Ville  Département  Pays

Je soussigné ..... déclare avoir récupéré les consentements du patient et de ses parents en date du.....

##### 1 - Diagnostic :

- Laboratoire ayant réalisé le diagnostic : .....
  - Génotype PWS :  Translocation  Mutation d'impreinte  
 Délétion  Anomalie du profil de méthylation  
 Isodisomie  Autre.....  
 Hétérodisomie
  - Age au moment du diagnostic :  ans  mois
  - Diagnostic demandé par  Généticien   
 Néonatalogiste   
 Pédiatre Hospitalier  Pédiatre Libéral   
 Autre Hospitalier  Autre Libéral
- Précisez .....

Le patient est-il suivi pour sa maladie dans le centre :

Oui Depuis quel âge  ans  mois

# Recherche épidémiologique et cohortes



CEMARA

SBIM

## **Base de données**

-328 enfants de 0 à 19 ans sur plus de 500 identifiés avec le soutien depuis le début des laboratoires Pfizer, aide de l'association Prader-Willi France

Prochaine publication va porter sur les effets de la mise en place précoce d'un traitement par hormone de croissance à partir des données « enfants » de notre base.

Publication en 2013 Effet de l'hormone de croissance chez les adultes SPW ayant reçu un traitement par hormone pendant l'enfance ont été analysées par l'équipe de la Pitié-Salpêtrière et publiées en 2013 (Coupaye et coll).

Début de la base de données adultes en 2014

En 2014 : Questionnaires sur l'incidence à la naissance une thèse de médecine

## Descriptions cliniques

Analyse des caractéristiques du sommeil (polysomnographie et test de latence d'endormissement )

.chez 50 adultes enregistrés

.chez 50 enfants

Analyse de la transition de l'adolescent a l'âge adulte

Analyse des questionnaires parentaux

## **Amélioration des connaissances**

### **L'équipe de l'hôpital marin de Hendaye en collaboration avec l'université de Bordeaux**

- .Étude des fonctions cognitives et exécutives en 2013 également (Chevalere et coll) présentation orale a Cambridge congrès IPSWO
- .Description de la cohorte d'Hendaye 2013
- .Descriptions des phénotypes comportementaux en cours

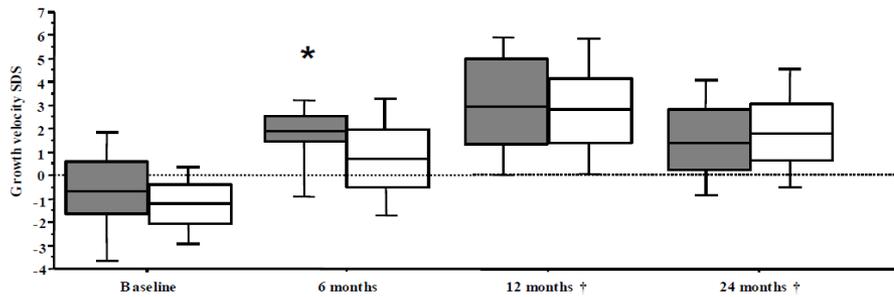
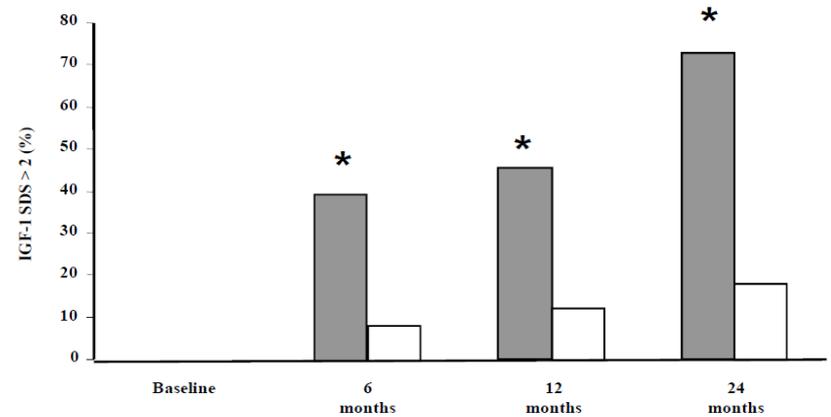
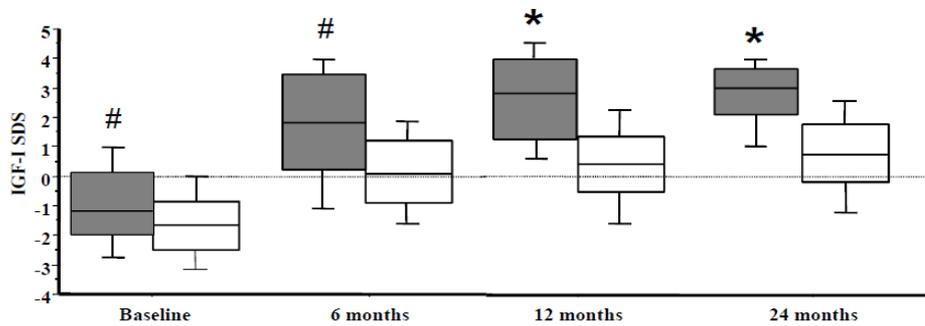
### **Appel d'offre de la FONDATION MALADIE RARE Sciences humaines et sociales**

- .Projet PRASOC Virginie Postal, Association PW France et CR retenu un des 10 projets retenus en 2013

### 3 Programmes hospitaliers de recherche clinique sur le SPW

- PHRC sur la sensibilité à l'hormone de croissance chez les enfants SPW comparée à celle des enfants présentant un déficit en GH d'une autre cause (obtenu en 2008, investigateur M. Tauber).
- 47 enfants SPW ont été inclus et 32 enfants avec déficit en GH. Grâce à ce PHRC nous avons pu obtenir une banque de cellules, fibroblastes cutanés, cellules adipeuses et cellules souches de patients SPW et de patients contrôles appariés.
- On confirme les données sur l'IGF-1 analyse en cours sur les autres hormones

# Les taux d'IGF-1 sont élevés chez les enfants avec un SPW sous traitement par hormone de croissance



### 3 Programmes hospitaliers de recherche clinique sur le SPW

- un PHRC sur le topiramate, étude **TOPRADER** (obtenu en 2010, débuté en 2012, investigateur O Bonnot)
- les inclusions ont commencé dans tous les sites : Paris , Hendaye et Toulouse plus de 20 personnes pour un objectif de 70
- Il s'agit d'étudier les effets du topiramate sur les troubles du comportement chez l'enfant et chez l'adulte SPW y compris les troubles du comportement

### 3 Programmes hospitaliers de recherche clinique sur le SPW

- un PHRC, étude **ANASILPRA** (obtenu en 2010, débuté en 2012 investigateur I Netchine responsable scientifique M Tauber),
- utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase chez les enfants qui présentent une adrénarchie (pilosité pubienne) précoce et agressive. Il s'agit soit d'enfants SPW, soit d'enfants avec un syndrome de Silver-Russel (maladie rare soumise à empreinte, avec des troubles du comportement alimentaire précoce, adrénarchie précoce ou agressive concomitante d'une prise de poids excessive).
- 25 enfants SPW devront être inclus dans cette étude. 9 enfants avec un SPW au total ont été inclus.

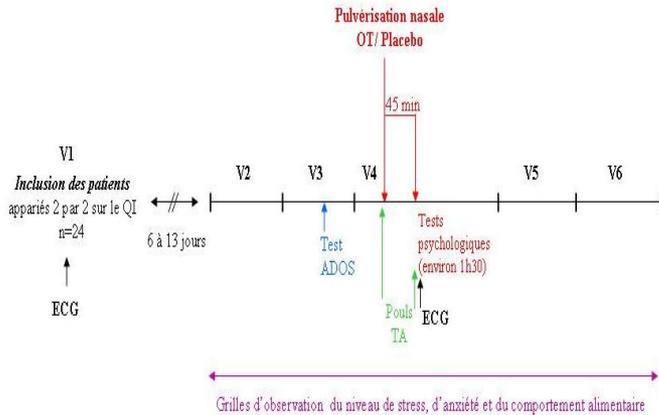
## Recherche sur l'ocytocine

Un premier article publié en 2011 mettant en évidence un effet bénéfique de l'ocytocine sur le comportement chez 12 patients adultes SPW qui avaient reçu une administration d'ocytocine par pulvérisation nasale.

Une première étude de tolérance chez les bébés SPW a été réalisée en 2011 et a montré sur 5 bébés âgés de 1,5 mois à 3,5 mois que l'ocytocine était bien tolérée et semblait améliorer la succion et les interactions mère-enfant.

Deux études avec administrations répétées d'ocytocine autres effets

# L'ocytocine administrée en pulvérisation nasale diminue les colères et le sentiment de tristesse et augmente la confiance chez des patients adultes présentant un syndrome de Prader-Willi : Etude pilote



5 ds le groupe OT n'ont pas fini leur repas  
1 dans le groupe placebo

	Tous patients (n=24)		Patients avec délétions (n=19)	
	Effets précoces	Effets prolongés	Effets précoces	Effets prolongés
Tendance à l'isolement	P=0.28	P=0.07	P=0.60	P=0.08
Tendance à la tristesse	P=0.99	<b>P=0.02</b>	P=0.17	P=0.07
Tendance dépressive	P=0.99	P=0.15	P=0.94	P=0.34
Auto-dépréciation	P=0.32	P=0.32	P>0.99	P>0.99
Auto-mutilation	P=0.99	P=0.48	P=0.29	P=0.40
Conflits interpersonnels	P=0.07	P=0.93	P=0.29	P=0.96
Colères	P=0.62	<b>P=0.03</b>	P=0.61	<b>P=0.04</b>
Intérêts pour les relations amicales	P=0.68	P=0.09	P=0.61	P=0.05
Intérêts pour les relations amoureuses	P=0.68	P=0.71	P=0.17	P=0.14
Confiance envers les autres	P=0.54	<b>P=0.02</b>	P=0.34	P=0.05

## Programmes de recherche en cours sur l'Ocytocine

**Chez les bébés avec SPW** (de 0 a 5 mois) : étude de l'administration répétée d'OT par voie intranasale pendant 8 jours.

Début le 13 mai 2013 à l'hôpital des enfants de Toulouse. 18 bébés SPW sur 18 mois  
7 bébés ont déjà été inclus .

**Chez les adultes** : Cette étude a pour but d'étudier l'effet de l'ocytocine sur les troubles du comportement et sur le comportement alimentaire, sur le métabolisme cérébral, sur les fonctions cognitives et exécutives et sur les taux de ghreline circulante.

Soutien par [l'association Prader-Willi France](#) et par [la fondation américaine et canadienne](#) et par [Un petit pas](#)

Soutien a la recherche clinique par le [laboratoire Pfizer](#)

Bourse [SFEDP](#) pour une interne en psychiatrie

F. Muscatelli, D. Thuilleaux, V. Schaller et M. Tauber ont déposé un brevet pour l'utilisation thérapeutique de l'ocytocine et ses analogues comme thérapeutique dans le SPW.

Les études réalisées chez l'homme et chez la souris ont permis au laboratoire Ferring d'obtenir le label de médicament orphelin pour un dérivé de l'ocytocine la carbétocine.

A notre connaissance ce laboratoire n'a pas encore débuté un protocole de recherche clinique

Nous sommes en attente de la publication de l'étude Australienne communication rapide a Cambridge

## Nouvelles pistes thérapeutiques

- analogue de la ghreline acylée : collaboration avec un laboratoire Français
- Etude en cours aux USA sur l'orexine, un nouveau médicament le beluronib
- Médicament sur le prurit
- D'autres médicaments? En particulier ceux utilisés dans l'addiction,

## Recherche physiopathologique

- **Projet européen financé par la société européenne d'endocrinologie pédiatrique (ESPE) en 2011**
- Mise en place d'une banque de prélèvements sanguins chez les enfants SPW de 0 à 4 ans et chez des enfants contrôles de même âge, dans 6 pays européens, et la France (M. Tauber coordonne ce projet).
- Etude des variations endocriniennes et métaboliques
- 200 enfants avec SPW et 200 témoins seront inclus. Les inclusions ont démarré en 2013 dans trois pays Hollande, Belgique et France.
- Soutien des laboratoires Pfizer , de l'association Prader-Willi France, de la FPWR

## Recherche physiopathologique

- **métabolisme du tissu adipeux chez les patients avec SPW**
- Chez l'enfant : à Toulouse
  - sensibilité à différentes hormones, GH, IGF-1, insuline, ghreline, et les mécanismes impliqués dans cette sensibilité. INSERM UMR 1043 UMR 1043
  - caractéristiques du tissu adipeux INSERM I2MC UMR1048
- Chez l'adulte : à Paris
  - INSERM U872 Nutriomique..

## Autres études

-Préparation de cellules iPS (cellules souches pluripotentes induites)

-Nous collaborons aussi avec le Dr Anne-Marie Francois-Bellan, CNRS UMR 7286 et les Pr Rachel Reynaud et Thierry Brue à Marseille, sur les troubles du rythme nycthéméral dans le SPW.

# Physiopathologie des troubles du comportement alimentaire

Etudier les liens entre ocytocine/ghrelina /dopamine dans le SPW

Collaborations avec l'équipe INSERM U901 de Françoise Muscatelli (Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED) qui travaille sur différents modèles animaux SPW.

ANR sera déposée en 2014

Etudes en utilisant l'imagerie cérébrale sont réalisées en collaboration avec le Pr Pierre Payoux dans l'unité INSERM U 825 « Imagerie et handicaps Neurologiques » à Toulouse.

La collaboration avec Pascal Barone, directeur de recherche dans le laboratoire Cerveau & Cognition, UMR CNRS 5549, CERCO afin d'étudier les capacités perceptives (vision, audition et fusion sensorielle) des patients SPW et l'influence de certaines thérapeutiques comme l'ocytocine sur ces compétences.

Ceci permettra de mettre en évidence d'éventuels troubles d'intégration multimodale chez les patients SPW qui pourraient traduire une difficulté à percevoir leur environnement comme un ensemble cohérent.

## Travaux sur les modèles de souris

- -plusieurs modèles de souris gène necdyne, gene MAGEL2, double KO, Ko inductible
- -étude sur le lachage d'empreinte
- -étude sur l'effet de l'Ocytocine à la naissance et plus tard
- -étude des monoamines cérébrales cérébrales

## Formations: échanges

- Rouen Octobre 2012
- Besançon Décembre 2012
- Journées d'échanges et de recherche Décembre Toulouse 2012
- Enseignement à l'université d'Automne Septembre 2013
- Présentation la journée d'échanges entre les CIO Toulouse Avril 2013
- Atelier SFE Octobre 2013 : le SPW chez l'adulte
  
- Et en 2014 : journée scientifique et ateliers professionnels à l'occasion des 10 ans du centre de référence et congrès international sur le SPW les 15,16 et 17 Mai

## Participations à des congrès internationaux

- IPWSO meeting Cambridge Juillet 2013
- Association québécoise Prader-Willi Octobre 2013
- Cost study Aix la Chapelle Octobre 2013
- Imprinting school Mai 2014 Paris

## Les plans : PNMR et PO

- -Organisation des filières PNMR
- -Mise en place des deux SSR enfants en 2013
- -Journée de lancement au ministère en projet

# Optimiser la prise en charge et la vie quotidienne

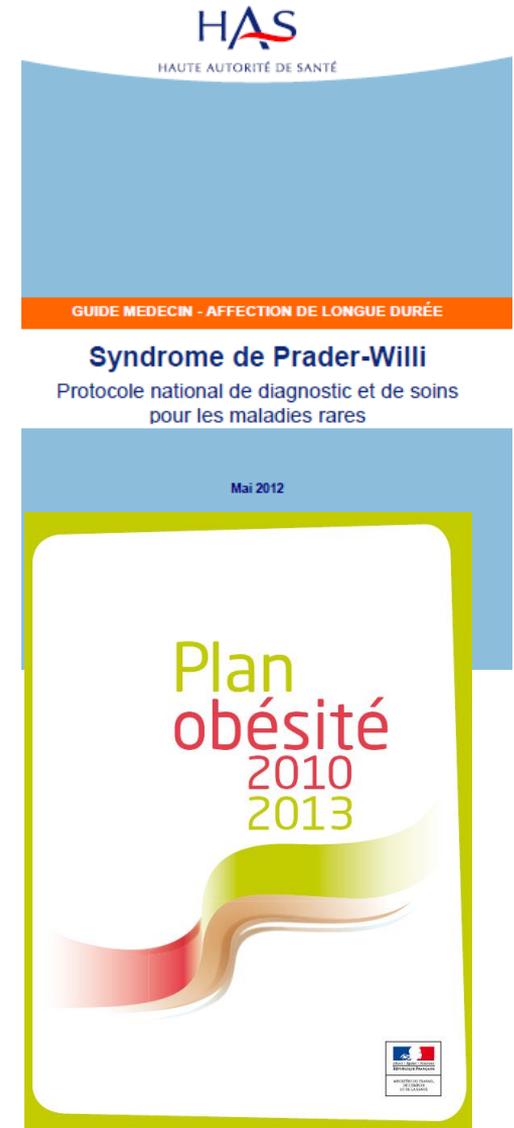
-PNDS

-Référentiel médicosocial CNSA

-Plan Obésité SSR enfants /référentiel nutrition et activité physique



Ensemble





# Le syndrome de Prader-Willi

Le syndrome de Prader-Willi touche chaque année une quarantaine d'enfants. Des parents, des enfants, des familles se trouvent du jour au lendemain face à un problème inattendu.

Ce petit ouvrage, particulièrement destiné aux parents aux frères et sœurs, n'a pas pour but d'apporter une vision exhaustive du syndrome mais de se plonger dans le quotidien d'un enfant et de sa famille.

C'est une ouverture en images pour mettre des mots, en famille, entre amis et proches.



Des les premiers jours les parents et Manon, la petite sœur de Paul, se trouvent confrontés à la maladie, comprendre, subir, réagir, espérer.

Dans la vie de Paul et de sa famille, il y a aussi l'hôpital, l'école, les médecins, les soignants, les rééducations...

Mais ce qui domine c'est beaucoup d'amour et de soins.

Professeur Maïthé Tauber



Cet ouvrage a été réalisé à l'initiative du Centre de référence du syndrome de Prader-Willi (équipe coordinatrice du professeur Maïthé TAUBER de l'Hôpital des enfants de Toulouse), en relation avec l'Association Prader-Willi France, avec le soutien du Laboratoire Pfizer.

Conception éditoriale Gilbert Noguès. Textes de Pascale Hédelin, Laurence Balbona, Hervé Loncan.  
Illustrations de Nadine Rouvière et Yves Calarnou.