



## 10 ans du Centre de référence pour le SPW : Meeting international de Toulouse 16 & 17 mai 2014

### Syndrome de Prader-Willi : De la connaissance d'aujourd'hui aux soins de demain

Compte-rendu rédigé par Rachel Hansen et Christine Chirossel, Prader-Willi France

Réunion Internationale organisée par le Pr Maithé Tauber avec des chercheurs experts du syndrome de Prader-Willi (SPW) de plusieurs pays (Royaume Uni, France, Pays-Bas, Belgique, Allemagne, USA et Italie)  
Des sujets de recherche clinique, fondamentale et de sciences humaines ont été abordés durant ces deux jours.

Nous étions présents : nous vous racontons ces journées passionnantes.



#### Sommaire

- Session 1. Au-delà du comportement alimentaire
- Session 2. Aspects métaboliques
- Session 3. Troubles du comportement et aspects psychiatriques
- Session 4. Hormone de croissance chez l'enfant et l'adolescent
- Session 5. Génétique
- Session 6. Les adultes
- Conclusion par le Pr M. Tauber

## Session 1. Au-delà du comportement alimentaire

---

L'hyperphagie entraînant l'obésité dans le SPW n'est pas qu'une question d'hypothalamus.

Dr T. Goldstone (Royaume-Uni)

L'étude de la génétique, du métabolisme cérébral, de l'équilibre nutritionnel et de l'imagerie fonctionnelle apportera la preuve que l'hyperphagie n'est pas uniquement un trouble de l'appétit.

Avec un même apport calorique, une même nourriture sur un certain temps, la personne avec un SPW prendra plus de poids qu'une personne atteinte d'obésité commune.

Le ratio « ghréline acylée / non acylée » est-il anormal dans le SPW ?

Dr R. Kuppens (Pays-Bas)

La ghréline est une hormone orexigène qui régule la balance énergétique en favorisant la prise alimentaire, augmentant la masse grasse et limitant la dépense d'énergie. C'est la forme acylée du peptide qui est la forme biologiquement active de l'hormone.

Les patients obèses porteurs d'un SPW présentent des taux plus élevés de ghréline que la population générale.

Les études montrent que le ratio ghréline acylée/ ghréline non acylée est particulier dans le SPW avec une augmentation de la ghréline acylée par rapport au ratio observé dans l'obésité commune.

La variation du ratio serait le « commutateur » entre anorexie et hyperphagie.

A côté de son rôle régulateur sur l'homéostasie de la prise alimentaire et de la balance énergétique, il existe maintenant des données convergentes démontrant que la ghréline active le système de la récompense et pourrait donc promouvoir la recherche de récompense. Ce qui participerait à une des explications de l'hyperphagie du SPW.

Ces niveaux élevés de ghréline ne chutent pas en réponse à la prise alimentaire, suggérant leur participation dans l'obésité et l'appétit insatiable de ces personnes.

Un espoir thérapeutique serait de bloquer la sécrétion de ghréline active ? Des recherches sont en cours.

Ocytocine et espoir de traitement ?

Pr. M. Tauber (France)

Neuro transmetteur et neuro modulateur, on connaît le rôle de l'ocytocine sur le cerveau. Le système ocytocinergique est mal développé au niveau hypothalamique chez le bébé avec un SPW.

Etant donnée la plasticité cérébrale après la naissance, on étudie l'effet de l'administration d'ocytocine dès la naissance et dans les premiers jours. Les résultats sont encourageants sur le lien affectif et sur la prise alimentaire. L'ocytocine est bien tolérée.

L'ocytocine est nécessaire au système GABAergique (système inhibiteur du système nerveux central après la naissance). Le GABA étant le principal neurotransmetteur, son rôle change au moment de la naissance. Excitateur chez le fœtus, il devient inhibiteur sous l'action de l'ocytocine sécrétée à l'accouchement.

D'autres fonctions sont aussi étudiées lors des travaux en cours. Parallèlement, des équipes de généticiens étudient les mêmes effets sur des souris KO (c'est ainsi que l'on appelle les « souris avec un SPW ») qui reçoivent des injections d'ocytocine. Les résultats se rejoignent.

## Qu'est-ce-que les enfants avec un SPW nous rapportent à propos de l'hyperphagie ?

Dr Beauloye (Belgique)

Des études sur les phases nutritionnelles des enfants ont permis d'étudier le rôle de la ghréline et d'autres peptides sur une population d'enfants.

On cherche à déterminer le mécanisme sous-jacent du « commutateur » régulant la prise alimentaire.

Etant donné la variabilité que l'on retrouve chez les jeunes enfants, il est indispensable d'étudier de grandes cohortes de patients afin de tirer maintenant des conclusions.

### Flash 1

Dr F. Muscatelli (France)

Présentation des différents modèles de souris modifiées en « souris avec un SPW ».

Sur les souris Magel2 KO, étude de leur comportement, de leur anatomie et physiologie, de leurs mécanismes cellulaires et moléculaires.

Les études de l'action de l'ocytocine sur la souris Magel2KO montrent que l'ocytocine rétablit un comportement normal à court terme et relance le système ocytocinergique (étude anatomique).

## Session 2. Aspects métaboliques

---

Dysfonction mitochondriale du tissu adipeux chez l'obèse.

Dr Wabitsch (Allemagne)

Le tissu adipeux dans le SPW.

Dr C. Poitou (France)

Dans l'obésité commune comme dans celle retrouvée dans le SPW, on note une dysfonction adipocytaire globale, une altération de la fonction endocrine. S'il y a trop de tissu adipeux, il y a un stress oxydatif avec en conséquence une anomalie de la fonction cellulaire (endothéliale, insulino-résistance, hypertension, athérosclérose, maladie thrombo-embolique, stéatose...).

Comparativement à ce qui est retrouvé dans l'obésité commune, l'analyse du tissu adipeux est différente dans le SPW (taille des adipocytes) et le phénotype métabolique est aussi particulier.

Le traitement par l'hormone de croissance modifie la structure du tissu adipeux et cet effet perdure à l'âge adulte (si poursuite du traitement).

Cet aspect particulier de la structure du tissu adipeux peut expliquer en partie le développement anormal et disharmonieux de la masse grasse chez les sujets avec un SPW.

## Flash 2

Dr J. Miller (USA)

Essai clinique randomisé, double aveugle contre placebo, d'un médicament expérimental dans le traitement de l'obésité : le Beloranibe, sur une population de personnes obèses atteintes du SPW (17 personnes). Actuellement en phase III.

Objectif principal : action sur la masse grasse, l'hyperphagie, étude de l'efficacité et de la tolérance.

Objectifs secondaires : action sur le métabolisme lipidique.

## Session 3. Troubles du comportement et aspects psychiatriques

---

Caractéristiques comportementales retrouvées dans le SPW.

Dr D. Thuilleaux (France)

Présentation d'une population de 218 adultes ayant séjourné à l'Hôpital Marin de Hendaye et suivie sur 15 ans. Chez tous, on retrouve des points caractéristiques mais avec une grande variabilité.

Une classification hypothétique de modèles psycho pathologiques est présentée.

Sur un profil basal commun on peut retrouver des mêmes modes de fonctionnement : impulsif, compulsif ou désorganisé.

Derrière toute crise aiguë (agitation, délire ou anxiété majeure), il y a toujours une cause.

Cette variabilité peut être expliquée par l'environnement, les facteurs psychologiques, socio-éducatifs et génétiques. On insiste sur la période-clé de l'adolescence.

Aspects psychiatriques.

Dr A. Vogel (Belgique)

Il est difficile de préciser la limite entre troubles du comportement et troubles psychotiques.

Les aspects psychiatriques s'installent en plusieurs années et sont parfois précédés de prodromes avec plainte organique (perte d'appétit, renfermement, vomissements...).

Y être attentifs.

Impact des déficits cognitifs et émotionnels sur la vie sociale de l'enfant avec un SPW ?

Dr S. Lo (Pays-Bas)

Tous les déficits appauvrissent la communication et majorent l'anxiété. Que reconnaissent-ils dans nos attitudes ?

Simplifier l'échange dès la toute petite enfance permet une communication claire pour les enfants.

Approche psycho physiologique du contrôle de l'exécutif dans des contextes émotionnels.

J. Chevalère (France)

L'émotionnel rend difficile l'exécution des tâches et aussi la relation avec autrui. Intérêt du support visuel, d'une communication claire, d'un contrat écrit ainsi que de la connaissance du programme.

### Flash 3 : Etude du développement moteur des personnes avec un SPW.

Dr M. Nijhuis Van der Sanden (Pays-Bas)

Centre d'expertise du SPW aux Pays-Bas.

Le traitement par l'hormone de croissance améliore le développement moteur et l'épaisseur du muscle sans toutefois le normaliser.

Cependant, la masse maigre reste tout de même toujours inférieure à la normale.

L'exercice physique est très important à mettre en place dès que possible.

## Session 4. Hormone de croissance chez l'enfant et l'adolescent

---

Le traitement par hormone de croissance (GH) entraîne-t-il une modification du phénotype ?

Dr A. Hokken (Pays-Bas)

Sur le long terme (étude sur 12 ans), on peut dire que le traitement améliore le développement moteur et mental, l'acquisition des fonctions cognitives et qu'il minimise les troubles du comportement.

Il ne modifie pas les troubles du sommeil ni l'apparition d'une scoliose.

Le traitement par GH, avec la diététique et l'exercice physique, change positivement le phénotype.

Le recul actuel permet d'être rassurant sur ce traitement.

Quel est l'âge optimal pour commencer un traitement ? Avec étude de cohorte et de la littérature.

Dr G. Dienne (France)

Comparaison de 2 groupes avec début de traitement avant ou après 18 mois.

Le bilan osseux et métabolique pratiqué à l'âge de 5 ans note une différence uniquement sur la proportion masse maigre et masse grasse.

Idéal : avant 18 mois.

Dr V. Beuloye (Belgique)

Comparaison de 2 groupes avec début de traitement avant ou après 3 ans.

Après une différence notée au début, le développement est identique après deux ans de traitement dans les deux groupes.

DEBAT : Faut-il monitorer le dosage d'IGF-1 (hormone active stimulée lors du traitement par l'hormone de croissance GH) ?

**Pourquoi je ne « monitore » pas.**

**Dr B. Hauffa (Allemagne)**

A-t-on vraiment besoin d'un taux de IGF-1 pour déterminer la dose de GH à administrer ?

Il existe trop de variables et le taux n'est pas toujours corrélé aux évènements cliniques.

On risque de diminuer à tort la dose de GH si le taux IGF-1 augmente.

Il existe un polymorphisme des récepteurs de l'hormone de croissance dont il faut aussi tenir compte.

Suggestions : à la place du dosage, déterminer le génotype des récepteurs, démarrer à la dose connue pour améliorer la composition corporelle, et vérifier la composition tous les 6-12 mois.

**Pourquoi je « monitore ».**

**Dr J. Miller (USA)**

Il existe des besoins individuels différents selon les enfants et il paraît nécessaire d'ajuster la dose en fonction du taux d'IGF-1 qui doit rester au 2/3 de la normale pour un effet optimal du traitement.

**Conclusion**

Le dosage IGF-1 ne suffit pas à lui seul pour décider de la dose de GH au début, mais sera utile pour surveiller le traitement par hormone de croissance.

**Que fait-on du traitement par GH au moment de l'adolescence ?**

**Dr A. Salvacatoni (Italie)**

On dit que la maturation osseuse est terminée quand la taille adulte est atteinte.

C'est déjà une période très délicate et complexe sur le plan physiologique et psychologique. Elle le sera encore plus chez une personne avec un SPW.

Si on arrête totalement le traitement, on déséquilibre tout le gain obtenu sur la composition corporelle, le BMI (Body Mass Index ou IMC Index de Masse Corporelle)

En Italie, à l'adolescence, on diminue la dose journalière en monitorant le taux d'IGF-1 et en se fixant un niveau à entretenir.

## Session 5. Génétique

---

Revue générale des mécanismes génétiques du syndrome de Prader-Willi.

Dr B. Horsthemke (Allemagne) - F. Muscatelli (France) - F. Lorenzini (France)

Une description détaillée de tous les mécanismes avec les différents génotypes sans cesse mis en évidence est avancée.

On ne connaît pas encore toutes les expressions des gènes concernés ce qui explique en partie la grande diversité des phénotypes.

Grande zone d'ombre : la région du SNORD 116, région minimale critique et son rôle dans le développement et la régulation de l'hypothalamus. Et si on la réactivait ?

### Restent tant de questions ouvertes :

Quelle est la contribution des différents gènes ?

Les gènes agissent-ils ensemble ou de manière isolée ?

Quelle est leur cible ?

Comment la zone silencieuse peut-elle être réactivée ?

Ce que nous apprennent les modèles animaux appelés Magel2 KO et Necdin KO.

En génétique, la souris peut servir de modèle pour l'étude de l'humain. Tous les gènes y sont retrouvés. Mais aucun modèle souris ne pourra représenter le phénotype complet du SPW.

Les gènes de la région 15q11-q13 s'expriment dans le développement du cerveau et la régulation de plusieurs facteurs. Chaque gène a un rôle.

Le gène SNORD 116 et les gènes Magel 2/ Necdin ont leurs expressions différentes.

La souris Necdin KO présente des troubles respiratoires et des lésions de grattage.

La souris Magel 2 a des difficultés de succion, des troubles des rythmes biologiques, des troubles métaboliques et de reconnaissance sociale.

La souris Magel2 KO/Necdin KO ne survit que dans 30% des cas.

Comment définir, explorer, accompagner les personnes SPW-like (c'est-à-dire ayant un phénotype ressemblant au SPW) ?

T. Goldstone, M. Tauber, J. Miller, B. Hauffa, B. Horsthemke

Table ronde

Les personnes SPW-like ont un phénotype ressemblant au SPW mais doit-on pour autant mettre l'étiquette SPW qui correspond à un génotype ?

Si une personne ne répond pas à tous les critères physiques et biologiques, le terme de SPW-like ne doit pas être utilisé.

## Session 6. Les adultes

---

### Comment accompagner la puberté par les traitements substitutifs.

Dr A. Crino (Italie)

L'hypogonadisme (déficit de la fonction ovarienne ou testiculaire) est permanent dans le SPW mais à des degrés divers. C'est là un sujet difficile car peuvent exister plusieurs formes et combinaisons d'hypogonadisme.

Parfois la puberté peut être précoce.

Les personnes de sexe féminin sont peu fertiles mais des grossesses ont été décrites.

On ne sait pas si les hommes sont fertiles ou pas.

On attend du traitement substitutif (oestro-progestatif pour la fille et testostérone pour le garçon) qu'il soit bénéfique pour l'os, la masse grasse et l'état général, ainsi que pour l'équilibre mental, en partie parce que les caractères sexuels secondaires seront plus développés.

Institués après un bilan physique, hormonal, échographie testiculaire, âge osseux, une évaluation du risque thrombo-embolique, ces traitements devront être protocolés et surveillés.

Chez la fille : apport d'oestro-progestatif faiblement dosé et progressif.

Chez le garçon : testostérone à dose progressive, par voie orale ou patch.

Il n'est pas relevé de troubles d'agressivité.

### Quels sont les bénéfices de la GH sur l'os chez les adultes avec un SPW ?

Dr G. Gruni (Italie)

Il existe beaucoup de littérature à ce sujet montrant qu'il manque encore l'unanimité sur son intérêt.

Il semble que son application est surtout intéressante si le sujet a reçu de la GH pendant l'enfance.

### Comment améliorer la qualité de vie des adolescents et des adultes ?

Dr T. Holland (RU)

Après une définition de la qualité de vie et de ses concepts qui ont été étudiés dans 6 domaines (l'émotionnel, la relation avec les autres, le développement personnel, le bien-être physique, l'intégration sociale, la droiture), il est avancé que l'obésité et le retard mental seraient les premiers obstacles.

- Eviter l'obésité qui augmente la morbidité, la réduction de la mobilité. Négociation permanente au jour le jour avec une procédure de contrat.

- Le retard mental et les troubles du comportement provoquent l'isolement et le stress familial.

Management préconisé : limiter l'accès à la nourriture, faire de l'exercice physique adapté, traitement avec GH et hormones sexuelles, travailler les procédures environnementales.

## Conclusion

---

### Pr M. Tauber

Echanges toujours très riches du fait de la diversité des points de vue et en même temps une même ligne conductrice pour chercher, comprendre, traiter et enfin améliorer la vie des personnes atteintes du SPW.

Nous pouvons applaudir et remercier le Pr Tauber et toute l'équipe du Centre de Référence du SPW pour leur précieux travail depuis tant d'années.