

**Réunion du Centre de Référence SPW (CRSPW)
Vendredi 8 juin 2018 – Hôpital Marin de Hendaye**

« Quoi de neuf en 20018 ? »

Ont été invités à cette journée de travail des acteurs du CRSPW ainsi que les membres du Pôle scientifique de PWF.

Participation d'une soixantaine de professionnels et de chercheurs.

Introduction de la journée par Mr Pascal Hoop, Directeur de l'hôpital marin d'Hendaye

État de la recherche sur le SPW en 2018
--

Pr Maithé Tauber – coordonnatrice CR SPW

La recherche est un sujet très vaste. On peut parler des recherches ... On se fixe un objectif, on exprime des hypothèses à court ou long terme. Le travail de chercheur est complexe et long. Les études peuvent souvent être difficile à classer ... Tout aussi longues, l'écriture des protocoles, l'analyse, l'interprétation puis l'écriture des rapports d'études, les publications. Et dans le cas d'une nouvelle molécule il faut d'abord vérifier son innocuité, sa tolérance.

Quelques dates marquantes des journées de travail du CR :

- **décembre 2008, Hendaye** : première journée du centre de référence et des centres de compétence avec la diffusion des premières recommandations suite au congrès de 2006 à Toulouse
- **juillet 2011, Toulouse** : Université d'été. au programme : les troubles du comportement alimentaire (TCA) et l'obésité dans le SPW.
- **mai 2014, Toulouse** : 3^e Journée Internationale sur le SPW avec des chercheurs internationaux et les 10 ans du centre de référence

Point sur l'ocytocine (OCT)

Le SPW est une maladie évolutive, une anomalie du développement concernant en particulier l'hypothalamus, ce qui explique les troubles hormonaux, la dysrégulation énergétique, le trouble de l'appétit, ainsi que les troubles concernant l'émotion

Rappel et description des différentes phases nutritionnelles décrites par Jennifer Miller (2011) avec pour nous la présence de la phase « Switch » de l'anorexie du nourrisson à l'apparition de la phase de boulimie et des troubles du comportement non décrite comme telle dans l'article.

Ce que l'on sait aujourd'hui sur le rôle de l'OCT chez le bébé.

- amélioration des scores d'évaluation du comportement de « retrait relationnel » et des interactions mère-enfant du jeune enfant (échelle ADBB) d'où l'interaction parent-bébé facilitée
- l'OCT modifie les taux de ghréline acylée (hormone orexigène, susceptible de stimuler ou augmenter l'appétit)

- L'OCT facilite la connectivité neuronale au niveau du cortex orbitofrontal dont on connaît le rôle dans le goût et les apprentissages du goût
- L'OCT faciliterait la marche à quatre pattes.
- D'où l'hypothèse de l'intérêt de donner très tôt de l'OCT aux bébés et d'en étudier les effets à moyen et long terme.

Où en est-on en 2018 ?

Après s'être assuré de la tolérance, de l'innocuité et de l'absence d'effets secondaires plusieurs études sont en cours :

- **OT2suite** : étude à long terme chez les bébés, 17 bébés traités, 18 non traités. En cours d'analyse.
- **OXYJEUNE** : effets d'administrations intranasales d'ocytocine sur les troubles du comportement, l'hyperphagie et les compétences sociales chez des enfants âgés de 3 à 12 ans (fin de l'étude prévue pour fin 2018) : impression d'interaction sociale meilleure
PUF a participé au financement de cette étude.

- **PRADOTIM** : 39 adultes inclus selon des protocoles différents.

Sont étudiés les paramètres suivants : dosages sanguins dont la ghréline, imagerie cérébrale, questionnaires alimentaires (grilles adaptées au SPW).

A ce jour, des premières constatations peuvent nous permettre de dire qu'il y a un lien entre l'OCT et la ghréline, qu'après la prise d'OCT il y a une atténuation du côté obsessionnel pour la nourriture, confortée par des modifications de l'imagerie cérébrale.
PUF a participé au financement de cette étude.

- **OTBB3** : sur enfants < 3 mois : 2019-2020. Essai devant aboutir à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament en 2021 et une évaluation de l'étude par l'agence du médicament (EMA).

Cette étude fait l'objet d'un *contrat CHU de Toulouse/Start-up OT4B*.

Lien entre OCT et la ghréline : Les patients obèses porteurs d'un SPW présentent des taux plus élevés de ghréline que la population générale. La ghréline est une hormone qui régule la balance énergétique en favorisant la prise alimentaire. C'est la forme acylée du peptide qui est la forme biologiquement active de l'hormone orexigénique. Le ratio « ghréline acylée / non acylée » est anormal dans le SPW. Les essais cliniques phase II publiée en 2018 et phase III en préparation avec un analogue de la ghréline désacylée ghréline sont menés par le groupe Alizé Pharma racheté en 2018 par le groupe Millendo (USA) mais qui garde une entité Europe en France.

Pr Christine Poitou – endocrinologue - Hôpital La Pitié-Salpêtrière (en visioconférence car grève Air France)

Base de données RaDiCO

Base qui rassemble toutes les données sur les conséquences métaboliques des maladies d'empreinte comme le SPW (les gènes soumis à empreinte parentale ont des rôles particuliers sur la régulation du métabolisme).

Projet activité physique et nutrition

Premiers résultats informels de l'étude APA avec l'association Siel-Bleu (7 adultes)

- stabilité du poids

- diminution de la masse grasse
- amélioration des tests de marche
- amélioration de la qualité de vie (questionnaires)
- satisfaction des intéressés qui apprécient ce coaching individuel et aussi de leurs familles.

PWF participe au financement de cette étude

Dr Angèle Consoli - pédopsychiatre - CRMR à expression psychiatrique et schizophrénie à début précoce, Hôpital La Pitié-Salpêtrière (en visioconférence car grève Air France)

Résultats de l'étude TOPRADER

Résultats en voie de publication.

Les conclusions encore informelles laissent apparaître que le médicament améliorerait surtout le trouble du comportement alimentaire (64 patients en double aveugle)

PWF a participé au financement de cette étude

Pr Virginie Postal - Professeur neuropsychologie cognitive - CNRS Université Bordeaux 2

Capacités cognitives, fonctions exécutives et contrôle émotionnel dans le SPW

PRASOC 2014-2017 (financé par la Fondation Maladies Rares)

Etude menée chez des adultes et enfants pour mieux comprendre le profil cognitif et émotionnel des porteurs du SPW

Résultats en voie d'écriture :

- diversités des troubles cognitifs
- déficit de la reconnaissance de la colère plus important que celle des autres émotions
- la vue de nourriture gênerait les fonctions exécutives, surtout la flexibilité et l'inhibition
- atteinte des processus cognitif très variable

ETAPP 2017-2019.

60 patients financement PWF, **thésarde E. Estival**. Travail en cours à Hendaye avec 60 adultes sur les fonctions exécutives et les difficultés à la planifier les activités. Etude menée avec l'aide de l'ergothérapeute de l'hôpital.

PRACOM 2018-2020 (financement Fondation Maladies Rares) avec la participation du **Dr Simonetta neurologue à Toulouse.**

Etude dans la suite de l'étude PRASOC sur les troubles de la communication, essentiellement colère et émotion dans l'espoir de trouver et recommander des attitudes de prise en charge.

L'étude aura plusieurs niveaux. Travail par le jeu, stimulation parasympathique du nerf vague au travers d'un dispositif type écouteur dans l'oreille, stimulation transcrânienne continue de très faible intensité à l'aide d'électrodes posées sur le cuir chevelu (technique largement utilisée en clinique pour traiter les déséquilibres émotionnels envahissants).

Jimmy Debladis - doctorant en neuropsychologie - CNRS Toulouse, service P. Baronne

Reconnaissance des visages et des émotions.

La perception des visages est altérée dans le SPW. L'émotion d'un visage est mal reconnue, Ce serait la joie, le sentiment le mieux reconnu et la tristesse la plus difficile à ressentir (entre les deux, la colère ...)

La reconstruction d'un visage avec son émotion sous la forme d'un puzzle est difficile, car déficit attentionnel ++. Construction du puzzle par essai-erreur (comme pour tout puzzle).

Financement par FPWR

Dr Dibia Pacoricona – doctorante en épidémiologie CR SPW Toulouse

Données épidémiologiques sur les décès dans le SPW.

Etude des causes de décès entre 2004 et 2014 en croisant les informations données par le CepiDC (centre épidémiologique national des décès), les données fournies par PWF et la base de données du CR SPW.

Quelques résultats prudents sur les 104 décès enregistrés peuvent être avancés :

- âge moyen de décès 30 ans (1-58 ans)
- causes principales chez les enfants comme chez les adultes : mort subite et infections respiratoires
- co-morbidités favorisantes : obésité et diabète. Insuffisance respiratoire chez les adultes avec SOAS (syndrome obstructif d'apnée du sommeil)
- pas de lien retrouvé avec le traitement par GH
- responsabilité des psychotropes ???

PWF participe au financement de cette étude

Dr Emmanuelle Lacassagne – chargée de recherche INSERM Toulouse (Pr Salles)

Différenciation neuronale

Étudie in vitro à partir des cellules souches iPS de neurones Dopaminergiques et Gabaergiques issus de cellules de patients porteurs du SPW.

Intérêt de ces modèles cellulaires (stables, reproductibles) pour mieux comprendre le circuit de la récompense, le comportement hédonique de la prise alimentaire.

Quelle implication des systèmes ocytocine et ghréline sur ces neurones ? action ? présence de récepteurs sélectifs ?

Les psychotropes vont aussi être étudiés sur ces modèles cellulaires neuronaux.

PWF participe au financement de cette étude.

Situations cliniques – Projets en ETP et autres

Dr Denise Thuilleaux, psychiatre Hôpital Marin de Hendaye

Attitude thérapeutique face aux comportements-problèmes : quelques pistes de réflexion

Réflexions basées sur l'observation et l'expérience depuis près de 20 ans au sein de l'hôpital.

Discours principalement orienté sur la relation soignant-soigné.

Pourquoi sommes-nous si malmenés par le SPW ?_Pourquoi ces personnes nous mettent-elles en difficulté ?

Quelles qualités, quelles attitudes sont nécessaires pour un soignant en face du SPW ?

Que faire, comment faire devant l'agressivité ? Comment mieux agir en prenant en compte le cadre et l'environnement ?

Comment faire évoluer la relation soignant/soigné ?

Qualité de la relation avec le patient → impact direct sur la personnalité de la personne

Qualité de la relation au sein des professionnels (attitudes consensuelles, règles de fonctionnement) → ne pas créer de divergences. Partager des valeurs communes, ne pas laisser un soignant en souffrance. Verbaliser avec les collègues les difficultés vécues (régulation +++)

Langages et stratégies cohérents au sein de l'équipe → orthèse institutionnelle.

Distinguer agressivité dirigée vers une personne et violence « aveugle ».

Comportement problème - comportement défi pour le travail en équipe, : difficultés en lien avec rigidité mentale, méfiance à l'égard d'autrui, labilité émotionnelle, violence potentielle, questions incessantes, troubles cognitifs (communication)

La relation soignant-soigné ne doit pas être un rapport de force, ne doit pas devenir conflictuelle → savoir-faire, savoir être : une équipe experte autour du patient SPW.

Maïthé Tauber propose que cette intervention soit reprise dans un document (livret du guide par exemple).

Virginie Laurier (ARC) et Dr Fabien Mourre - Hôpital Marin de Hendaye

Éducation thérapeutique

Projet APHYNET (Activité PHYsique, Nutrition, Education Thérapeutique)

Etude des bienfaits de l'Éducation Thérapeutique sur 5 semaines avec 3 volets

- Programme d'APA adapté au profil de la personne (salle de sport, marche, piscine....)
- Programme diététique
- Ateliers sur la diététique et nutrition (éducation, échanges, carnet de suivi, attitude au self : faciliter les choix, débriefing ...)

Les résultats se liront sur la clinique, le comportement, les grilles d'évaluations et la motivation pour continuer

Dr Marie-Laure Moneger – pédopsychiatre - SSR Paul Dottin Toulouse, Unité OCSYTHAN

Éducation thérapeutique

Médecin psychiatre récemment arrivée.

Présentation des programmes établis à l'entrée avec l'équipe pluridisciplinaire

Les accompagnements se font en individuel ou en groupe homogène. Travail sur les émotions, l'hygiène, et les apprentissages de la vie en société... Importance des relations avec la famille.

Manuel Cases et David Salicio – kinésithérapeutes - Hôpital Marin de Hendaye

Projets en rééducation

Projet d'étude APINNOV

Réentrainement à l'effort sous VNI (Ventilation Non Invasive). L'objectif est d'améliorer les conditions de travail à l'effort et de permettre d'augmenter le périmètre de marche en

aidant la respiration avec le même type de machine que celle utilisée la nuit en présence d'un SAS (Syndrome d'Apnée du Sommeil). On améliore les conditions d'aide à l'effort et on diminue la fatigabilité : meilleure oxygénation du sang, économie du travail musculaire respiratoire au profit du travail des muscles squelettiques.

→ amélioration des performances chez le premier sujet testé!

Présentation d'un outil inventé avec une équipe d'ingénieurs dans le but d'aider à la marche pour les personnes très obèses : une large bouée sur une armature qui maintient la personne debout avec la possibilité de marcher sur un tapis qui se déroule au fur et à mesure que la personne marche : le tapis suit la personne ...

Pause déjeuner-café avec exposition

Posters réalisés par les professionnels de Hendaye (présentés à la JN 2016 Toulouse)

- La musicothérapie, les bienfaits du chant (activité soutenue par PWF)
- Un chef cuisinier (activité soutenue par PWF)
- Au cœur des émotions

Outils créés par les professionnels à destination des patients

- Guide de pratiques partagées, Livret sportif, Flyer précautions Internet et réseaux sociaux, Roue , Cartes et Météo des émotions, jeu Sociab'quizz, Outils ETP

Présentation du projet OT4B

Pr Maithé Tauber, François Besnier

Maintenant qu'il a été suggéré fortement que l'OCT est susceptible d'apporter une amélioration de la vie des personnes porteuses du SPW (brevet déposé en collaboration avec Françoise Muscatelli Inserm Marseille), il faut aller plus loin afin de démontrer et de rendre la molécule disponible sur le marché.

Aucun laboratoire contacté n'a répondu favorablement afin de mettre à disposition ce médicament

La seule solution a été de créer la start-up OT4B pour avoir à disposition la production d'OCT adaptée, obtenir une ATU (autorisation temporaire d'utilisation), puis enfin l'AMM une mise sur le marché pour tous les patients

Les étapes en cours et futures sont les suivantes :

- Étude pivotale multicentrique européenne nourrissons 2018-2020
- Étude enfants 2018-2019
- Étude adultes 2021
- ATU enfants 2019, nourrissons 2020, adultes 2021

Recherche de 650 k€ dans l'immédiat en complément des aides européennes et du PHRC

Si le projet est mené avec succès Il sera créé une *Fondation pour la Recherche sur le SPW, financée par OT4B*

François Besnier

Quelques réflexions sur l'enquête menée par PWF en 2015-2016

Réflexions en rapport avec la précédente enquête de 2011. 208 familles avaient répondu.

- vieillissement des personnes touchées par le SPW, avec les conséquences à intégrer
- pas de véritables progrès en matière de scolarisation
- meilleure connaissance des aides administratives par les familles
- peu d'adultes sont sous mesure de protection juridique, ce qui peut souvent poser de graves problèmes
- diminution des orientations en ESAT
- meilleure reconnaissance de l'invalidité avec 91% de personnes ayant un taux >80% mais grandes disparités suivant les départements
- prise en charge médicale inégale sur le territoire
- en ce qui concerne le mode d'hébergement 58% des adultes sont hébergés dans leur famille et le foyer de vie représente le mode d'accueil en structure le plus répandu.

Souhaits pour l'avenir

- mieux soutenir les familles : comment ? dans quels domaines ?
- scolarisation en milieu ordinaire ou en secteur protégé ?
- travailler les transitions ado-adultes bien avant la sortie du système scolaire ordinaire ou de l'IME
- formations de tous les acteurs afin d'arriver à une réelle cohésion
- inventer de nouvelles formules d'accompagnement

Questions nouvelles et embarrassantes

- place envahissante des réseaux sociaux avec des informations pas toujours recommandées et recommandables (Blogs, Forums, Facebook) ?
- place d'Internet dans la vie de nos enfants et qui devient une autre véritable addiction
- émergences de questions liées à la sexualité

Conclusions de la journée

Un très fort ressenti ...

Journée extrêmement riche et démonstrative de l'investissement et du travail énorme de toutes les équipes impliquées dans les travaux de recherches comme dans l'accompagnement des personnes porteuses du SPW.

Un réel enthousiasme pour la collaboration avec PWF et un engagement lié à la formidable énergie de M. Tauber que nous devons saluer et que nous avons remerciée très chaleureusement.

Le temps de la recherche est long. Il y a toujours des déceptions, des remises en cause. L'estimation de la durée d'une étude est très difficile à approcher. Les chercheurs sont peu nombreux et doivent souvent se débrouiller seuls pour mener à bien leur projet. Les protocoles sont très souvent onéreux et ce n'est pas toujours PWF qui finance ...

Pour conclure :

***Un centre de référence que nombreuses associations de maladies rares envient
Hendaye, un lieu où les adultes porteurs du syndrome sont des adultes à part entière.***