

Les peptides impliqués dans le comportement alimentaire:

le modèle du syndrome de Prader-Willi

Pr Maithé Tauber

Centre de référence du syndrome de Prader-Willi, Hôpital des Enfants, CHU Toulouse, Toulouse, France.

INSERM U1043, Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan, Université Paul Sabatier, Toulouse, France.

Le syndrome de Prader-Willi est un trouble du développement lié à un défaut d'expression de gènes de la région 15q11-q12 soumise à une empreinte parentale maternelle. Le diagnostic peut aujourd'hui être porté très tôt (18 jours de vie en France) (1) ce qui permet de décrire l'histoire de la maladie et en particulier les phases nutritionnelles allant de difficultés alimentaires sévères en période néonatale jusqu'à l'apparition d'une obésité morbide avec hyperphagie et déficit de satiété. S'associent des dysfonctions endocriniennes, un déficit cognitif modéré, des troubles des apprentissages, des troubles du comportement et des habilités sociales et des troubles psychiatriques. Tous ces symptômes semblent être expliqués par un trouble hypothalamique spécifique

Il existe de plus en plus d'évidences impliquant la **ghrelina** et l'**ocytocine** dans la physiopathologie des troubles du comportement alimentaire et des troubles du comportement de manière plus générale dans le SPW. Les taux de ghrelina totale sont élevés dès la naissance et le restent toute la vie (2). Depuis l'amélioration des dosages des deux formes de la ghrelina, la forme acylée (acyl ghrelina ou AG) ou hormone active orexigénique et la forme désacylée (unacyl ghrelina ou UAG), on a pu montrer que les nouveau-nés et les enfants jeunes (<3 ans) avec un SPW ont un excès d'UAG et un défaut relatif d'AG expliquant l'anorexie de ces nourrissons et qu'ensuite il existe un switch avec des taux d'AG qui deviennent très élevés avec au contraire un relatif déficit d'UAG expliquant l'hyperphagie présente chez les enfants et les adultes. . Ainsi la dérégulation du système ghrelina permet d'expliquer les phases

nutritionnelles de la maladie. En utilisant des neurones dérivés de cellules souches pluripotentes induites obtenues à partir de fibroblastes de patients, on a pu montrer qu'il existait un défaut d'activation du gène de la proconvertase 1 et ainsi un défaut de maturation des peptides hypothalamiques et en particulier un défaut de clivage de la proghrelina en ghrelina.

Une autre hormone impliquée dans la régulation de l'appétit, **l'ocytocine**, est anormale dans le SPW. Les neurones du noyau paraventriculaire hypothalamique synthétisant l'ocytocine sont moins nombreux et plus petits chez les patients SPW et cette anomalie a été aussi retrouvée dans des modèles de souris dont un gène situé dans la région du SPW a été inactivé. Chez ces souris mutées pour le gène MAGEL2 il existe une létalité très importante qui est presque totalement corrigée par l'administration d'Ocytocine dans les 5 premières de vie. Ces souriceaux se mettent alors à téter et survivent (3). Ces mêmes résultats ont été observés chez les nourrissons SPW de moins de 6 mois qui ont amélioré leurs compétences d'oralité et leurs habiletés sociales après administration d'Ocytocine pendant 7 jours. (4) De manière intéressante l'administration intranasale d'Ocytocine a aussi corrigé le déficit relatif en ghrelina et amélioré l'appétit des nourrissons. De plus on retrouve sur l'IRM une augmentation significative de la connexion du cortex orbitofrontal droit corrélée aux modifications cliniques

Une nouvelle étude visant à confirmer cet effet va démarrer en 2019

Ainsi les anomalies précoces du système ghrelina et du système ocytocine expliquent à la fois les différentes phases nutritionnelles décrites dans le SPW et probablement aussi les troubles du comportement. La connaissance précise de ces déficits ouvre des perspectives thérapeutiques majeures pour les patients avec un SPW et pour d'autres troubles du comportement alimentaire.

1. Bar C et al. (2017) Orphanet journal of rare diseases 12: 118.
2. Feigerlova E et al. (2008) The Journal of clinical endocrinology and metabolism 93: 2800-2805.
3. Schaller F et al (2010) Hum Mol Genet. Dec 15;19(24):4895-905.
4. Tauber M et al (2017) Pediatrics. Feb;139 (2). pii: e20162976.