



EDITION OCTOBRE 2019

LA RECHERCHE AVANCE...

DE NOMBREUX
PROJETS
SUBVENTIONNÉS
GRÂCE À VOS DONNÉS

...DES RAISONS D'ESPÉRER,
CONTINUONS !

p. 4 Approche sociologique de l'alimentation dans le syndrome de Prader-Willi

- Étude SoPAP – Amandine Rochedy – CNRS Toulouse
- Syndrome de Prader-Willi et addiction – Juliette Salles – CHU Toulouse

p. 7 Gestion des émotions et syndrome de Prader-Willi

- Étude EMOT – Nawelle Famelart – Université Toulouse
- Étude CommuFace – Pascal Barone – CNRS Toulouse

p. 10 Approches sociologiques et psychologiques du syndrome de Prader-Willi

- Étude ETAPP – Virginie Postal – Université Bordeaux
- Étude PRASOC – Virginie Postal – Université Bordeaux
- Étude PRACOM – Virginie Postal – Université Bordeaux
- Étude ALIAS-PW – Nathalie Marec-Breton – Université Rennes 2

p. 15 Études cliniques

- Études ocytocine – Maithé Tauber – Hôpital des Enfants Toulouse
- Études ghreline – Gwenaëlle Diène – Hôpital des Enfants Toulouse
- Étude topiramate - Toprader – Angèle Consoli – CHU Pitié-Salpêtrière – Paris

p. 19 Activité Physique Adaptée

- Étude APA – Christine Poitou-Bernert – CHU Pitié-Salpêtrière – Paris

SOCIALISATIONS DES PRATIQUES ALIMENTAIRES DES ENFANTS AVEC UN SYNDROME DE PRADER-WILLI (ETUDE SOPAP)

Amandine Rochedy^{1,2}, Marion Valette⁴, Maïthé Tauber⁴, Jean-Pierre Poulain^{1,2,3}

¹ CERTOP Centre d'Étude, Recherche, Travail, Organisation, Pouvoir, UMR CNRS 5044 Université Toulouse - Jean Jaurès, ² ISTHIA Institut Supérieur du Tourisme, de l'Hôtellerie et de l'Alimentation, Université Toulouse - Jean Jaurès, ³ Laboratoire International Associé CNRS : "Alimentation, Culture et Santé", Taylor's Toulouse University Center, Kuala Lumpur, Malaisie, ⁴ Centre de Référence du syndrome de Prader-Willi, Hôpital des enfants, Toulouse

Dans le syndrome de Prader-Willi (SPW), les troubles des conduites alimentaires de sévérité variable restent une difficulté majeure tout au long de leur développement.

Dans la littérature médicale, la problématique alimentaire des personnes atteintes du SPW est traitée à partir de quatre principaux axes : (1) les phases nutritionnelles, (2) les comportements alimentaires, (3) les aspects physiopathologiques et (4) la régulation hormonale.

Les comportements alimentaires n'ont pas été étudiés au prisme des déterminants sociaux, familiaux et culturels. Par ailleurs, ils sont décrits à travers les discours des personnes avec le SPW, de leurs parents ou à partir des observations effectuées dans les lieux de prise en charge.

Dans une approche interdisciplinaire, le programme SoPAP étudie, les (dé)socialisations alimentaires des enfants avec un SPW dans des contextes de vie ordinaire.

Le programme se déroule en 4 phases dont le lancement a été possible grâce au soutien financier de l'Association Prader-Willi France.

Afin de compléter la revue de littérature, des entretiens d'experts (n=14) nationaux de disciplines multiples ont été réalisés (phase 1).

Les deux phases suivantes portent sur l'ethnographie (étude à vocation monographique) de 15 familles avec un enfant ou adolescent présentant un SPW âgé de 7 à 18 ans. Des observations et des entretiens seront réalisés au domicile avec l'enfant présentant le syndrome et avec l'ensemble des membres de sa famille (phase 2).

Par la suite, la recherche se poursuivra par l'observation des mêmes familles lors de prises de repas au sein de la plateforme d'études des comportements alimentaires contextualisées Ovalie (espace d'observation équipé de dispositifs de collecte de données comme des caméras, des micros directionnels et adossés à des logiciels d'analyse et de traitement de données) située à l'université Toulouse - Jean Jaurès (phase 3).

Enfin une enquête par questionnaire adressée à un grand nombre de familles avec un enfant âgé de moins de 18 mois clôturera le processus de collecte de données (phase 4).

L'objectif est de créer des typologies de processus de (dé)socialisations alimentaires des enfants avec un SPW en appréhendant l'évolution de leurs perturbations alimentaires et l'intériorisation des normes sociales.

Au-delà de la compréhension du répertoire alimentaire, l'analyse est centrée sur les apprentissages qui s'opèrent dans un contexte de consommation familiale : manières de table, gestion du corps à table et interactions sociales. Nous étudierons aussi comment les parents gèrent (obligation, négociation ou abandon de règles sociales) la problématique alimentaire de leur enfant et comment ils s'accommodent plus ou moins bien des charges (mentale et physique) en construisant des savoirs pendant et en dehors des repas.

Ce programme s'inscrit dans une approche interscience utile pour mieux décrire, comprendre et expliquer les pratiques alimentaires spécifiques ou non au SPW au cours du temps.

Une fois les problèmes et leurs effets identifiés, les travaux menés déboucheront sur des propositions d'applications concrètes en termes d'éducation thérapeutique, de service dans le domaine du cadre de vie et de l'alimentation en particulier. Ces outils opérationnels, co-construits avec les soignants et l'association de familles, seront confiés au centre de référence et à l'Association Prader-Willi France.



SYNDROME DE PRADER-WILLI, PARALLÈLE AVEC LES TROUBLES PSYCHIATRIQUES DE SOCIALISATION ET L'ADDICTION : PERSPECTIVE DE RECHERCHE SUR LES CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES.

Juliette Salles, doctorante unité Inserm UMR1043 CHU Toulouse. Le travail décrit ci-dessous s'inscrit dans le cadre du travail de thèse

Les patients souffrant du syndrome de Prader-Willi (SPW) présentent des caractéristiques cliniques proches de certaines pathologies psychiatriques. Ces caractéristiques cliniques peuvent être rassemblées en deux sous-groupes.

- **Un premier sous-groupe relatif aux troubles du comportement alimentaire** avec une hyperphagie qui peut conduire à une obésité. Les comportements alimentaires présentent des similitudes avec des comportements addictifs via une obsession pour la nourriture et l'impact suscité par ces comportements sur les relations personnelles et sur l'insertion des patients souffrant d'un SPW. De plus des dysfonctionnements neurobiologiques communs ont été montrés pour le SPW et pour l'addiction ce qui rend ce parallèle d'autant plus pertinent.
- **L'autre sous-groupe présentant des symptômes psychiatriques concerne les troubles de socialisations.** Ces troubles sont caractérisés par des interactions précoces altérées ce qui conduit à des modifications des relations d'attachement responsables de troubles du comportement avec une intolérance à la frustration, des crises clastiques, des comportements d'automutilation et un sentiment d'injustice.

Ces deux groupes de symptômes ont pu être rattachés à un neuro modulateur d'intérêt : l'ocytocine. Et des dysfonctions dans les voies de régulation de l'ocytocine ont pu être montrées dans le SPW et dans certaines pathologies psychiatriques dont l'addiction et les troubles de socialisation.

Partant de ce rationnel, notre étude s'intéresse à préciser les dysrégulations communes au SPW et aux pathologies psychiatriques afin de pouvoir améliorer à terme la prise en charge de ces deux populations.

Les objectifs de cette recherche seront :

- Dans un premier temps l'étude des dysfonctionnements de la régulation de l'ocytocine. Cette étude se déroulera sur des cellules souches pluripotentes induites issues de patients souffrants d'un SPW.
- Dans un deuxième temps nous envisageons de développer un axe de recherche translationnel.

Les résultats attendus seront de mieux caractériser les dysrégulations des voies oxytocinergiques et leurs liens avec les mutations connues dans le syndrome de Prader-Willi.

ÉMOTIONS ET SYNDROME DE PRADER-WILLI - ÉTUDE EMOT

Nawelle Famelart¹, Mélanie Glattard², Gwenaëlle Diene², Sophie Çabal-Berthoumieu², Michèle Guidetti¹, Maithe Tauber^{2,3}

¹CLLE, Université de Toulouse, CNRS, ²Centre de Référence du Syndrome de Prader-Willi, Toulouse, ³CPTP, Université de Toulouse, CNRS, INSERM

Cette étude, qui s'est inscrite dans une thèse de doctorat, avait pour objectif de mieux cerner la nature des difficultés émotionnelles éprouvées par les enfants avec le syndrome de Prader-Willi (SPW) afin de développer et leur proposer un programme de prise en charge thérapeutique sur les compétences émotionnelles (programme EMOT).

Vingt-neuf enfants avec le SPW âgés de 5 à 10 ans ont été inclus dans le protocole sur une période de cinq mois.

L'étude s'est déroulée en trois grandes étapes.

Dans un premier temps, chaque enfant a été évalué à domicile afin d'établir un bilan concernant son fonctionnement émotionnel (expression, reconnaissance, compréhension et régulation).

Dans un second temps, la moitié des enfants ont bénéficié du programme EMOT proposé par l'un des thérapeutes les prenant habituellement en charge (groupe test), tandis que l'autre moitié des enfants poursuivait leur suivi habituel avec leur thérapeute (groupe témoin).

Dans un troisième et dernier temps, l'ensemble des enfants (y compris ceux qui n'ont pas reçu le programme EMOT) a été de nouveau évalué à deux reprises (également à domicile) : une session proche de la fin de la prise en charge (6 semaines suivantes) et une session trois mois plus tard. Cette étape avait pour but de voir l'évolution des compétences émotionnelles des enfants entre le début et la fin du programme et donc de savoir si la prise en charge a été bénéfique pour eux.

Les résultats mettent en évidence deux conclusions principales.

Premièrement, l'ensemble des enfants présentent initialement des difficultés importantes pour exprimer, identifier et comprendre les émotions, ce qui complexifie leur manière d'interagir avec leur environnement et ceci se répercute sur la capacité à réguler leur comportement et leurs émotions.

Deuxièmement, les enfants ayant bénéficié du programme EMOT, montrent une nette progression dans leur capacité à exprimer, identifier et comprendre les émotions, et ceci semble avoir un effet positif sur leurs capacités de régulation dans la vie quotidienne. Ainsi, ces résultats laissent présager de bonnes perspectives pour le programme EMOT, qui nécessitera certaines adaptations et élargissements pour envisager de rendre son utilisation plus systématique.

COMMUNICATION AU TRAVERS DES EXPRESSIONS FACIALES – COMMUFACE

Jimmy Debladis¹, Marion Valette², Kuzma Strenilkov¹, Carine Mantoulan², Denise Thuilleaux⁴, Virginie Laurier⁴, Catherine Molinas², Pascal Barone¹, Maithé Tauber^{2,3}

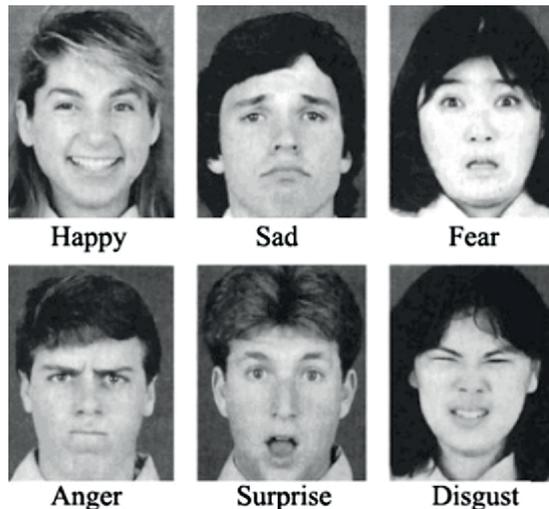
¹ Cerveau & Cognition (CerCo), Université de Toulouse, ² Centre de Référence du syndrome de Prader-Willi, Toulouse, ³ Centre de Physio-pathologie INSERM, Toulouse, ⁴ Hôpital Marin, Hendaye

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est caractérisé par l'expression de divers déficits cognitifs et comportementaux parmi lesquels, des troubles psychosociaux qui se manifestent par des interactions sociales altérées avec un déficit spécifique dans l'interprétation des informations sociales. Ces observations décrivent ainsi un symptôme proche de celui observé dans les troubles du spectre autistique (TSA).

Jusqu'à présent, peu d'études ont analysé comment les patients porteurs du SPW traitent les informations de communication sociale et notamment la plus importante d'entre elles que constitue le visage humain.

Lors de notre projet CommuFace, nous avons développé une étude visant à évaluer et analyser la stratégie développée par les patients SPW lors du traitement de visages humains durant une tâche de reconnaissance.

Trente-neuf patients adultes (15 hommes et 24 femmes, âge moyen : 28 ans) atteints du SPW ont été inclus dans cette étude et évalués soit à l'Hôpital marin d'Hendaye soit lors d'une consultation au centre de référence pour le SPW à Hôpital Universitaire de Toulouse. Parmi ces 39 patients, 26 présentaient une disomie maternelle (UPD) et 13 étaient porteurs d'une délétion (DEL). Les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez 20 témoins appariés pour l'âge et le sexe. L'étude a été approuvée par les comités d'éthique de l'hôpital universitaire de Toulouse (CHU 13687203 ; National EudraCT 201300437-33).



Sur la base de l'analyse du comportement d'exploration oculomoteur obtenu par l'utilisation d'un dispositif d'eye-tracking, nous avons pu révéler une nette dissociation concernant les atteintes cognitives entre les 2 sous-types génétiques du PWS, à savoir les patients avec disomie maternelle (UPD) et ceux porteurs d'une délétion (DEL).

Nos résultats ont clairement montré que les patients UPD présentent un déficit de reconnaissance des visages plus fort ainsi qu'une exploration anormale du visage. Durant l'exécution de la tâche les patients ont une nette préférence à fixer la région de la bouche au détriment de la région des yeux qui pourtant contient la plupart des informations sociales nécessaires à la communication. Des analyses poussées renforcent l'hypothèse selon laquelle les patients PW doivent accumuler davantage d'informations pour traiter le visage humain, un déficit probablement dû à ce comportement oculomoteur atypique.

Globalement, nos résultats ont jeté un éclairage théorique important sur la spécificité des symptômes du syndrome de Prader-Willi par rapport à ceux rapportés dans le traitement des TSA qui pourraient avoir des implications cliniques significatives.

Nous pouvons affirmer que les deux principaux sous-types génétiques diffèrent en ce qui concerne le traitement des signaux de communication sociale, affirmant que les patients atteints de type UPD se comportent de façon plus comparable à la population de TSA et nécessitent donc une prise en charge spécifique.

LES AVANCÉES DE LA RECHERCHE EN SCIENCES HUMAINES : APPORT DE LA PSYCHOLOGIE COGNITIVE À L'ÉTUDE DU SYNDROME DE PRADER-WILLI

PRÉSENTATION DES PROJETS PRASOC, ETAPP ET PRACOM

Virginie POSTAL¹, Séverine ESTIVAL¹, Anna-Malika CAMBLATS¹, Julie TRICOT², Virginie LAURIER², Denise THUILLEAUX², Julie CORTADELLAS³, Maïthé TAUBER³

¹ Université de Bordeaux, ² Centre de référence du SPW, hôpital Marin Hendaye, ³ Centre de référence du SPW, CHU de Toulouse

Les études présentées sont le résultat d'une collaboration initiée il y a près de 10 ans entre le Laboratoire de Psychologie de l'Université de Bordeaux et l'Hôpital Marin de Hendaye, qui s'est étendue au CHU de Toulouse et s'est concrétisée par la réalisation de trois grands projets, PRASOC, ETAPP et PRACOM, en partenariat avec l'association Prader-Willi France.

Le principal objectif de ces projets est d'apporter un éclairage plus fin sur les aspects cognitifs et comportementaux permettant de mieux comprendre le syndrome et donc essayer d'adapter la prise en charge et améliorer l'accompagnement au quotidien des patients et de leur entourage.

Le projet PRASOC (PRADER-Willi SOCialisation) réalisé entre 2014 et 2016 avait comme objectif d'identifier les capacités cognitives fonctionnelles et dysfonctionnelles dans le syndrome en lien avec les émotions pouvant rendre compte des difficultés de socialisation. Un vaste programme d'évaluation des processus cognitifs (4 sessions expérimentales de 1h30 comprenant 13 tests ou épreuves neuropsychologiques et des mesures de la réponse électrodermale) dans lequel la valence des informations (positif, négatif, neutre) ainsi que la relation à la nourriture sont manipulées, a été mené chez des personnes avec le SPW (31 enfants et 38 adultes), des personnes appariées en âge et sur le niveau intellectuel (21 enfants et 37 adultes) et des personnes appariées en âge sans pathologie (32 enfants et 31 adultes).

Les résultats ont montré qu'une partie des difficultés observées dans les différents tests était liée à une efficacité intellectuelle généralement plus faible que dans la population tout-venant, se traduisant notamment par un ralentissement des temps de traitement des informations et des performances globalement plus faibles et ce, dès l'enfance. Cependant nous avons mis en évidence un certain nombre d'autres difficultés spécifiques au syndrome comme une spécificité du traitement



de la colère et une majoration des difficultés à extraire l'information pertinente ou à changer de tâche lorsqu'un contexte lié à la nourriture était présent.

Fort de ces premiers résultats, deux autres projets ont vu le jour afin de préciser ces éléments et proposer des prises en charge.

L'enjeu du projet ETAPP (Evaluation d'une intervention Thérapeutique d'Aide à la Planification dans le syndrome de Prader-Willi) est de proposer et d'évaluer l'efficacité d'une méthode de remédiation de la planification, reconnue comme efficace dans d'autres pathologies, pour permettre aux personnes atteintes du SPW de développer leur capacité de planification et d'acquiescer ainsi une plus grande autonomie. Il a été mené entre 2017 et 2019 par des chercheurs en psychologie cognitive, une équipe d'ergothérapeutes de l'Hôpital Marin de Hendaye et un médecin en réadaptation du CHU de Strasbourg.

Les résultats ont montré qu'un programme d'aide à la planification était tout à fait réalisable pour des patients adultes mais que l'efficacité était très limitée, du fait certainement du faible nombre de séances (6 séances administrées à 27 patients adultes dont les résultats ont été comparés à 26 patients adultes avec une prise en charge plus classique en ergothérapie). Les bénéfices qualitatifs observés tendent à disparaître dès lors que les séances s'arrêtent mais il serait envisageable de poursuivre l'aide en dehors de la prise en charge hospitalière, en collaboration avec les familles.

Enfin, le plus récent de nos projets [2019-2021], PRACOM (PRADER-Willi COMMunication) est le fruit de la collaboration tripartite entre l'Université de Bordeaux et les centres de référence du SPW de l'Hôpital Marin de Hendaye et du CHU de Toulouse. L'étude se focalise sur le contrôle émotionnel lié aux troubles du comportement, de leurs répercussions au quotidien et propose de tester la faisabilité de 3 thérapies innovantes.

Dans un premier temps, il s'agit de mieux identifier le contexte d'apparition et de gestion des crises de colère auprès de 30 adultes et 30 enfants atteints du SPW, et d'en étudier les répercussions au quotidien. Pour cela des questionnaires sont adressés aux patients, aux familles et référents institutionnels, complétés par des entretiens téléphoniques menés par une psychologue clinicienne.

Nous proposons ensuite à 12 patients adultes un atelier psycho-social pris en charge par une psychologue clinicienne, une éducatrice spécialisée et une ergothérapeute. Il fait partie des soins courants du centre de référence d'Hendaye proposé depuis peu aux adultes atteints du SPW présentant des troubles du comportement émotionnel.



Un deuxième programme de remédiation sera proposé également à 12 adultes par l'intermédiaire de la stimulation magnétique par courant continu, toujours à Hendaye. Cette méthode non invasive sera proposée sur une courte durée (10 séances de stimulation réparties sur 15 jours) et vise une régulation de l'humeur voire une amélioration du sentiment de satiété.

Enfin, la troisième thérapie sera proposée à 12 enfants, âgés entre 9 et 15 ans sur le CHU de Toulouse et vise à réduire la sévérité des troubles du comportement tels que les accès de colère tout en améliorant les performances cognitives et la communication sociale dans le SPW. Il s'agit d'un programme de stimulation du nerf vague à l'aide d'un dispositif externe placé dans l'oreille, 1 heure par jour, 5 jours par semaine, pendant 6 mois. Cette méthode ayant montré des résultats positifs dans d'autres pathologies liées à des dérégulations de l'humeur, nous souhaitons tout d'abord en étudier la faisabilité et la tolérance avant d'engager un programme plus vaste visant à préciser son efficacité également chez des adultes.

Ces différents projets confirment la nécessité d'une approche pluridisciplinaire visant une compréhension globale du syndrome et permettant la mise en place de thérapies innovantes.

APPRENDRE À LIRE AVEC LE SYNDROME DE PRADER-WILLI ÉTUDE ALIAS-PW

Nathalie Marec-Breton et Sarah Wokuri

Laboratoire de Psychologie : Cognition, Comportement, Communication (LP3C), EA 1285, Université Rennes 2

Objectif

Le projet ALIAS-PW vise à apporter des précisions sur l'installation de la lecture chez les personnes porteuses du syndrome de Prader-Willi (SPW) car, malgré l'importance de cette question pour leur insertion et leur autonomie, au début du projet, aucune recherche n'avait été conduite en France sur ce sujet.

Dans l'apprentissage ordinaire de la lecture, les travaux montrent l'influence d'un certain nombre de compétences, telles que la capacité à manipuler les sons de la langue (nommée « conscience phonologique » ; Gombert, 1992), le lexique mental (Stanovitch, 1996), la mémoire de travail (Demont & Botzung, 2003 ; Gavens & Camos, 2006) ou encore certaines ressources attentionnelles (Boulc'h, Gaux & Boujon, 2012 ; ressources montrées parfois comme plus fragiles chez les personnes porteuses du SPW, cf. notamment, Jauregi et al., 2007).

De fait, ce projet se donnait pour objectif principal d'étudier l'installation de ces compétences chez les personnes porteuses du SPW et les liens entre celles-ci et leur maîtrise de la lecture.

Projet ALIAS-PW

A ce jour, deux études ont été conduites dans le cadre de ce projet :

Etude transversale (une seule rencontre) : 30 participants, exposés au moins 2 ans à l'apprentissage de la lecture, ont réalisé différentes activités permettant de déterminer leur niveau de maîtrise de la lecture (décodage et compréhension) ainsi que le fonctionnement de plusieurs des compétences associées (lexique, conscience phonologique, mémoire, attention, ...). L'évaluation durait environ 1h30 et était conduite à domicile.



Etude longitudinale (une rencontre par an pendant 3 ans) : 11 participants SPW apprentis-lecteurs ou lecteurs débutants (de la fin de la maternelle au CE1) ont été rencontrés à plusieurs reprises afin de mesurer leur niveau de maîtrise de la lecture (décodage et compréhension) ainsi que le fonctionnement des compétences impliquées dans son installation (lexique, conscience phonologique, mémoire, attention, ...). L'évaluation durait 1h environ chaque année et était réalisée à domicile. Afin de mieux comprendre l'influence de ces différentes compétences dans la mise en place de la lecture, des comparaisons ont été réalisées avec des apprenants non porteurs du syndrome.

Résultats préliminaires

Une forte hétérogénéité est observée chez les SPW au niveau de l'installation des habiletés en lecture : allant de l'identification de quelques lettres pour certains, à un accès à une lecture fluide et à une certaine compréhension pour d'autres. Des déficits dans l'installation de la conscience phonologique, de la mémoire immédiate auditivo-verbale ou encore des capacités visuo-constructives pourraient être à l'origine de cette hétérogénéité.

Perspectives

Une troisième étude est prévue en 2019-2020 pour étudier plus finement ces déficits. Les résultats de cette nouvelle étude permettront de proposer des aides à l'apprentissage plus ciblées aux spécificités des personnes porteuses du syndrome de Prader-Willi.

Projet financé par l'association Prader-Willi France et la région Bretagne

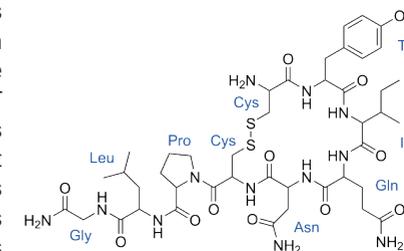
L'OCYTOCINE DANS LE SYNDROME DE PRADER-WILLI (SPW)

Maithé Tauber - Centre de référence du syndrome de Prader-Willi, Hôpital des enfants - Toulouse
INSERM U1043, Université Paul Sabatier, Toulouse

L'ocytocine (OXT) est un neuropeptide qui joue un rôle important dans la modulation des interactions sociales et des liens entre la mère et son enfant. Des études neuroanatomiques quantitatives sur le tissu hypothalamique humain post mortem provenant de patients atteints du syndrome de Prader-Willi ont montré une réduction du nombre et du volume de neurones OXT dans le noyau paraventriculaire par rapport aux témoins. De même, une modification du système OXT a été décrite dans des modèles de souris SPW. Chez les patients atteints de SPW, une augmentation des taux circulants d'OXT a été documentée.

Après la première étude clinique publiée en 2011 sur l'utilisation d'OXT chez les adultes porteurs du SPW, plusieurs essais cliniques ont été menés sur l'administration d'OXT chez les enfants, les adolescents et les adultes atteints de SPW.

Toutes les études sauf une ont signalé des effets positifs sur le comportement bien que l'effet sur le comportement alimentaire soit faible et que l'effet principal d'OXT reste à définir. Une seule étude a donné des résultats négatifs chez les adolescents et les adultes présentant une aggravation des crises de colère, en particulier à des doses de traitement élevées. Des essais cliniques supplémentaires sont en cours chez les enfants et les adolescents.



Une étude de validation du concept a été réalisée chez des nourrissons atteints du SPW, montrant des effets positifs sur les compétences orales et sociales, résumant ainsi les effets observés dans le modèle de souris présentant un déficit en MAGEL2.

Par conséquent, l'OXT au cours de cette période de la vie peut présenter un intérêt particulier en améliorant la première phase nutritionnelle, notamment en augmentant l'appétit et la motricité orale, en réduisant l'isolement social et en améliorant les interactions mère-enfant. Le plus important est le changement de connectivité du cortex orbitofrontal observé dans l'IRMf du cerveau après le traitement par OXT chez les nourrissons atteints de SPW. Les neurones de cette région cérébrale sont impliqués dans la régulation de l'alimentation et ils sont sensibles aux stimuli sociaux. Ceci est en ligne avec les corrélations observées entre les changements cérébraux et les modifications des compétences orales et sociales.

L'effet à long terme du traitement par OXT après 3-4 ans a mis en évidence la bonne tolérance d'un court traitement d'ocytocine précoce et l'amélioration de la communication.

Il reste à documenter l'effet vs placebo, à trouver la meilleure dose et la durée du traitement avant de l'utiliser en routine chez les nouveau-nés et les nourrissons. Cela se fera dans le cadre d'un autre essai clinique international qui débutera bientôt. De plus, l'OXT peut jouer un rôle dans la plasticité cérébrale au début de la vie, mais semble également jouer un rôle physiologique qui peut être utile par la suite.

Les cellules souches pluripotentes (iPS) induites de manière intéressante et différenciées en neurones sont des outils utiles pour comprendre l'effet de l'OXT dans les neurones.

De plus, l'OXT et la ghreline altérées dans le SPW sont fonctionnellement liées. En effet, l'administration d'OXT modifie les taux de ghreline en circulation chez les nourrissons. L'OXT et la ghreline jouent tous deux un rôle dans le contrôle de l'appétit et du comportement.

Les deux hormones sont utilisées dans les essais cliniques en cours sur le SPWS. Le défi consistera donc à identifier le rôle spécifique de ces deux hormones et leur utilisation dans le SPW.

Remerciements à : Prader-Willi France, Foundation for Prader-Willi Research (FPWR), Fondation Lejeune, Fondation Groupama et Ministère de la Santé.

LA GHRELINÉ DANS LE SYNDROME DE PRADER-WILLI ÉTUDE ZÉPHYR

Gwenaëlle Diène¹, Cathy Molinas¹, Maithé Tauber¹

¹Centre de référence du SPW, CHU Toulouse

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'impact d'un traitement par un analogue de la ghreline non acylée (livolétide) sur le comportement alimentaire des personnes ayant un syndrome de Prader-Willi (SPW).

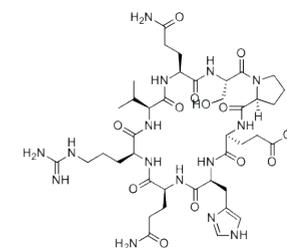
En effet la ghreline, hormone sécrétée par l'estomac, est anormalement élevée chez les patients ayant un SPW, elle stimule l'appétit et est associée à d'autres effets métaboliques.

Ces taux prennent en compte deux formes de ghreline : la ghreline acylée (AG) et la ghreline non acylée (NAG).

Ce sont les taux de AG qui sont anormalement élevés dans la phase où l'hyperphagie apparaît.

Le livolétide a été expérimenté en laboratoire et chez des animaux, il a un impact sur l'hyperphagie et certains effets métaboliques comme l'obésité, l'hyperglycémie en contrecarrant potentiellement l'AG.

L'étude Zéphyr donc s'intéresse à la seconde phase alimentaire où les patients présentent une hyperphagie.



livolétide = NA ghrelin analog

Des études cliniques préalables ont déjà été réalisées chez 150 volontaires sains, et des patients ayant une obésité, un diabète de type 2.

Une étude de phase 2a a été réalisée auprès de 47 patients ayant un SPW en 2016.

Ces études ont montré une bonne tolérance du traitement.

Cette étude clinique (phase 2 b) inclut des patients ayant un SPW âgés entre 8 et 65 ans et est coordonnée par le laboratoire américain Millendo.

L'étude se déroule sur un an avec une période en double aveugle de trois mois, pendant laquelle les patients reçoivent soit du placebo soit du livolétide (deux concentrations différentes). Puis après 3 mois les patients ayant reçu le placebo recevront une des deux doses du traitement testé.

Cette étude permettra de tester l'efficacité, la sécurité et la tolérance du livolétide dans la réduction de l'hyperphagie et autres troubles du comportement alimentaire chez les patients ayant un SPW.

Et par ailleurs d'évaluer les effets du livolétide sur le poids, le tour de taille et la masse grasse

Une étude de phase 3 devrait débuter dès que les 1ères analyses de la phase 2b seront réalisées.

EFFET DU TOPIRAMATE SUR LE COMPORTEMENT ALIMENTAIRE DANS LE SYNDROME DE PRADER-WILLI – ÉTUDE TOPRADER

Angèle Consoli¹, Sophie Cabal-Berthoumieu², Marie Raffin², Denise Thuilleaux³, Christine Poitou⁴, Muriel Coupaye⁴, Graziella Pinto⁵, Maithé Tauber², David Cohen¹, Olivier Bonnot¹

¹ CHU Pitié-Salpêtrière, ² Centre de référence du SPW, CHU Toulouse, ³ Centre de référence du SPW, Hôpital marin de Hendaye, ⁴ Centre de référence du SPW CHU Pitié-Salpêtrière, ⁵ Centre de compétence du SPW CHU Necker

Le syndrome de Prader-Willi est un syndrome génétique rare conduisant à de sévères troubles du comportement et à des difficultés cognitives de légères à modérées.

L'objectif de cette étude contrôlée randomisée en double aveugle, topiramate versus placebo était d'étudier l'efficacité et la tolérance du topiramate sur les troubles du comportement chez les patients porteurs du SPW. Les sujets (âgés de 12 à 45 ans) avaient un diagnostic confirmé de SPW, une irritabilité/impulsivité sévère, des troubles de l'alimentation et/ou une obésité et des lésions de grattage. Trente-deux sujets ont reçu un placebo et 30 ont reçu du topiramate (50 à 200 mg / jour) pendant 8 semaines.

La variable principale était le taux de répondeurs en utilisant l'échelle d'impression clinique globale-amélioration (CGI-I).

Les variables secondaires incluaient l'échelle comportementale (Aberrant Behaviour Checklist), une échelle d'hyperphagie (Dyckens Hyperphagia Questionnaire), une échelle de lésions auto infligées (Self-Injurious Behavior Scale) et l'indice de masse corporelle (BMI).

Résultats : Nous n'avons pas trouvé de différence significative concernant la variable principale (CGI-I) : 9 patients (30%) étaient très ou beaucoup améliorés dans le groupe topiramate comparés à 7 patients (22,6%) dans le groupe placebo.

En revanche dans l'échelle de Dyckens, le comportement et les scores de sévérité se sont significativement améliorés au cours du temps chez les patients traités avec du topiramate versus ceux recevant un placebo, avec un dose-effet significatif.

Les scores à l'échelle de Dyckens étaient aussi significativement associés au type de l'anomalie génétique et au statut d'hospitalisation versus ambulatoire.

L'efficacité du topiramate sur les troubles alimentaires restait significative en ajustant sur le type d'anomalie génétique et le statut hospitalisation versus ambulatoire.

Conclusion : Le topiramate a une efficacité significative sur les troubles alimentaires dans le syndrome de Prader-Willi, avec une relation dose-effet.

Étant donné la sévérité des troubles alimentaires dans ce syndrome, nous pensons que le topiramate peut être une des premières option thérapeutique psychotrope avec bien sûr l'ensemble des soins préconisés chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi et une obésité.

ÉVALUATION D'UN PROGRAMME D'ENTRAÎNEMENT À DOMICILE SUPERVISÉ PAR UN ENSEIGNANT EN ACTIVITÉ PHYSIQUE ADAPTÉE CHEZ DES FEMMES ADULTES PRÉSENTANT UN SYNDROME DE PRADER-WILLI ÉTUDE APA-SPW

Alice Bellicha^{1,2}, Muriel Coupaye¹, Valentine Lemoine¹, Léonore Hocquaux³, Fanny Spector³, Jean-Michel Opperty¹, Christine Poitou¹

¹ Centre de Référence du Syndrome de Prader-Willi et syndromes avec Troubles du Comportement Alimentaire, Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris, ² Laboratoire Bioingénierie, Tissus et Neuroplasticité, Université Paris-Est, Créteil, ³ Siel Bleu, Paris

Objectif : Cette étude avait pour objectifs d'évaluer :

- 1) le niveau d'activité physique d'adultes ayant un syndrome de Prader-Willi (SPW) et suivis dans le Centre de Référence de la Pitié Salpêtrière;
- 2) la faisabilité et l'efficacité d'un programme d'entraînement réalisé au domicile et entièrement supervisé par un enseignant en activité physique adaptée (APA) chez ces adultes.

Méthodes : Dix femmes ayant un SPW, âgées en moyenne de 30 ans, et présentant un excès de poids (indice de masse corporelle IMC moyen de 43 kg/m²) ont participé à l'étude et bénéficié du programme d'entraînement durant 16 semaines.

Ce programme consistait en 2 séances d'APA d'1h par semaine, réalisées sur le lieu de vie, encadrées par un enseignant en APA, comprenant des exercices d'endurance et de renforcement musculaire. Plusieurs paramètres ont été mesurés avant et après le programme : le poids et le pourcentage de masse grasse mesurés par DEXA, le niveau d'activité (à l'aide d'un compteur de mouvement type accéléromètre, enregistrant tous les mouvements quotidiens pendant 7 jours), la capacité physique (en leur demandant de parcourir la plus grande distance possible en marchant durant 6 minutes), la qualité de vie et le comportement alimentaire (par questionnaires). Afin d'analyser en détail le niveau d'activité physique initial, un groupe contrôle a été constitué : il s'agissait de 20 femmes de même âge et de même corpulence sans SPW ayant porté un accéléromètre dans les mêmes conditions que les 10 patientes avec SPW.

Résultats : L'analyse de l'activité physique initiale (avant le programme d'entraînement) a révélé que les femmes ayant un SPW étaient moins actives que les femmes sans SPW malgré une corpulence moyenne similaire. L'indice global d'activité physique mesuré par accéléromètre était en effet inférieur de 37 % par rapport au groupe contrôle. Elles passaient 72% du temps en position assise, soit 14% de plus que les femmes sans SPW et réalisaient moins d'activité physique dite d'intensité légère (position debout, petits déplacements). Les périodes prolongées de sédentarité (≥ 30 minutes d'affilée) étaient particulièrement augmentées (41 % du temps total passé assis pour les femmes avec SPW et 18 % pour les femmes sans SPW).

28 rue Prieur de la Marne
51100 REIMS
Tel : 03 26 02 02 74
www.prader-willli.fr

