

Le syndrome de Prader-Willi

Le traitement par ocytocine peut-il être un avenir ?

■ La connaissance de la physiopathologie du syndrome de Prader-Willi pourrait avoir des retombées dans la prise en charge des obésités sévères qui sont dans la grande majorité des cas associées à des troubles du comportement.

Pr Maithé Tauber*

LE SYNDROME DE PRADER-WILLI

DESCRIPTION CLINIQUE

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est un trouble génétique du développement lié au défaut d'expression de gènes d'origine paternelle (empreinte génomique parentale) situés sur le chromosome 15 dans la région q11-q13. Il peut s'agir d'une délétion sur le chromosome paternel dans 65 % des cas, d'une disomie maternelle (25 %), d'un déficit d'empreinte (1 à 5 %) ou d'une translocation chromosomique (1 à 5 %). Décrit pour la première fois en 1956, le SPW est caractérisé par une hypotonie néonatale avec déficit de succion et des difficultés de prise pondérale, et secondairement par l'apparition précoce d'une obésité sévère associée à des dysfonctions hormonales d'origine hypothalamique probable (déficit en GH, hypogonadisme) et à des troubles d'apprentissage avec un retard mental modéré et dans certains cas à des troubles psychiatriques plus sévères (1).

*Centre de référence du Syndrome de Prader-Willi ; Unité d'endocrinologie, maladies osseuses, génétique, gynécologie médicale et obésité ; Hôpital des enfants, CHU de Toulouse



© Slobodan Vasic - iStockphoto

L'hyperphagie semble plutôt liée à une obsession pour la nourriture avec une recherche constante et des comportements de vols et de stockage.

PRÉVALENCE

Sa prévalence est estimée à 1/15 000 à 1/25 000 naissances. En France 750 patients, enfants et adultes, ont été identifiés dans le cadre du centre de référence et on estime le nombre théorique entre 750 et 1 000 patients.

IMPACT DE LA PRISE EN CHARGE PRÉCOCE

Le diagnostic précoce combiné à la prise en charge multidisciplinaire (avec traitement par hor-

mone de croissance) a considérablement modifié la présentation de ces enfants (2, 3) et probablement modifiera celle des futurs adultes. Cependant, l'obésité et les troubles du comportement restent des problèmes majeurs avec des conséquences sévères pour le patient, son entourage et les soignants. Le taux de morbidité et de mortalité à tout âge de la vie est élevé (le taux de mortalité est 3 fois celui de la population générale), lié à des complications

de l'obésité et/ou des causes respiratoires. Le rôle de GH dans ce contexte dans les décès précoces observés chez ces enfants n'est pas démontré (4).

LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE FONT PARTIE INTÉGRANTE DU COMPORTEMENT

PRISE DES REPAS

Les patients présentant un SPW ont un profil particulier de prise du repas avec un début de prise alimentaire plutôt lent et une durée plus longue du repas. La faim réapparaît très tôt après la fin du repas suggérant une diminution de la satiété (5). L'hyperphagie semble plutôt liée à une obsession pour la nourriture avec une recherche constante et des comportements de vols et de stockage (1). De plus, ces patients sont apaisés s'ils sont rassurés sur l'horaire et le contenu des repas.

En l'absence de contrôle strict de l'accès à la nourriture, ces patients peuvent consommer de grosses quantités d'aliments et dans certains cas des denrées non comestibles. Ils ont une préférence pour les aliments denses en calories.

CONTRÔLE DES ÉMOTIONS

Les patients présentant un SPW ont une labilité émotionnelle importante et une difficulté de contrôle de leurs émotions avec de fréquentes crises de colère (6). Ces accès de colère surviennent le plus souvent dans un contexte de frustration, de sentiment profond d'injustice. Ces données suggèrent un défaut de compréhension des codes sociaux et d'empathie, de compréhension de l'autre. On comprend bien les difficultés de socialisation de ces patients bien

supérieures à ce que laisse prévoir leur quotient de développement. La rigidité, le repli sur soi sont également retrouvés de manière très fréquente. Certains patients présentent des caractéristiques du spectre autistique.

TROUBLES PSYCHIATRIQUES

Certains patients présentent des troubles psychiatriques sévères avec un tableau particulier de psychoses hallucinatoires qui sont toujours précédées de troubles du comportement alimentaire et les difficultés psychologiques qui vont émailler la vie de ces patients (séparations, perte de proches, déménagements...) vont retentir sur le comportement alimentaire. Aujourd'hui, il n'y pas d'autonomie possible pour eux ce qui souligne la nécessité de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie complexe afin d'ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques.

PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Le SPW est bien identifié comme un modèle de dysfonction hypothalamique et d'obésité morbide (7). Sur le plan physiopathologique, les seules hormones impliquées dans la régulation de l'appétit qui sont anormales chez ces patients sont la ghréline et le polypeptide pancréatique.

LA GHRÉLINE

■ Aspects cliniques

La ghréline, neurohormone orexigène dont la majorité des taux circulants sont d'origine gastrique et qui agit au niveau des centres hypothalamiques sur la régulation de l'appétit et la sécrétion de GH est anormale dans le SPW. Nous avons

pu montrer que l'hyperghrélinémie qui n'est retrouvée que chez les patients présentant un SPW et pas dans d'autres obésités communes ou génétiques, est présente très tôt au cours de la vie et en particulier avant l'installation de l'obésité (8, 9). Nous avons émis l'hypothèse qu'il existait une anomalie précoce de mise en place des centres régulant l'appétit et les comportements dans ce syndrome et l'identification des mécanismes impliqués semble indispensable pour comprendre la physiopathologie et proposer des thérapeutiques spécifiques qui n'existent pas à l'heure actuelle.

■ Sur le plan thérapeutique

Les traitements diminuant la ghréline tels les analogues de la somatostatine n'empêchent pas les troubles de l'appétit et l'hyperphagie, ce qui va dans le sens d'une anomalie précoce. De plus, il a été montré que la ghréline était impliquée dans le rythme de la prise des repas (10), sa pulsativité étant liée à la fréquence des repas. Le pic de ghréline préprandial n'est pas lié à la faim mais plus à l'anticipation du repas. L'hyperghrélinémie de ces patients pourrait expliquer leur obsession pour la nourriture.

LE POLYPEPTIDE PANCRÉATIQUE

Les taux circulants de polypeptide pancréatique sont abaissés chez les patients SPW et pourrait être en lien avec les troubles vagaux présentés par ces patients.

QUEL EST LE RÔLE DE L'OCYTOCINE DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DU SPW ?

RÔLE DE L'OCYTOCINE

A côté de ses actions périphériques bien connues sur le déclenchement de l'accouchement

et la stimulation de l'allaitement, l'ocytocine (OT) a également des actions centrales récemment décrites sur la reconnaissance des émotions, la confiance aux autres, la compréhension des codes sociaux et les phénomènes d'attachement (lien parent-enfant et lien entre partenaires amoureux démontré chez certains modèles animaux). De plus, l'OT est connue pour être une hormone anorexigène depuis longtemps mais son action essentielle sur le contrôle de la satiété n'a été que récemment identifiée (11, 12).

L'OCYTOCINE DANS LE SPW

Enfin, une diminution significative du nombre et du volume des neurones des noyaux paraventriculaires hypothalamiques sécrétant de l'OT a été retrouvée à la fois chez des patients décédés présentant un SPW (13) et chez un modèle de souris avec invalidation du gène *necdine* situé dans la région chromosomique SPW (14). Des données récentes publiées sur un modèle animal du SPW (MAGEL 2 KO) montrent que l'administration précoce d'OT chez le souriceau nouveau-né prévient la forte létalité néonatale en restaurant la succion (15) alors que l'administration d'anticorps contre le récepteur de l'OT chez l'animal sauvage reproduit le phénotype mute avec troubles de la succion et décès précoce. L'OT semble donc impliquée dans la physiopathologie du SPW.

QUEL EST L'EFFET DE L'ADMINISTRATION D'OCYTOCINE ?

Nous avons montré dans une étude préliminaire en double aveugle contre placebo que l'administration intranasale d'OT chez ces patients diminuait les conflits interpersonnels et les tendances

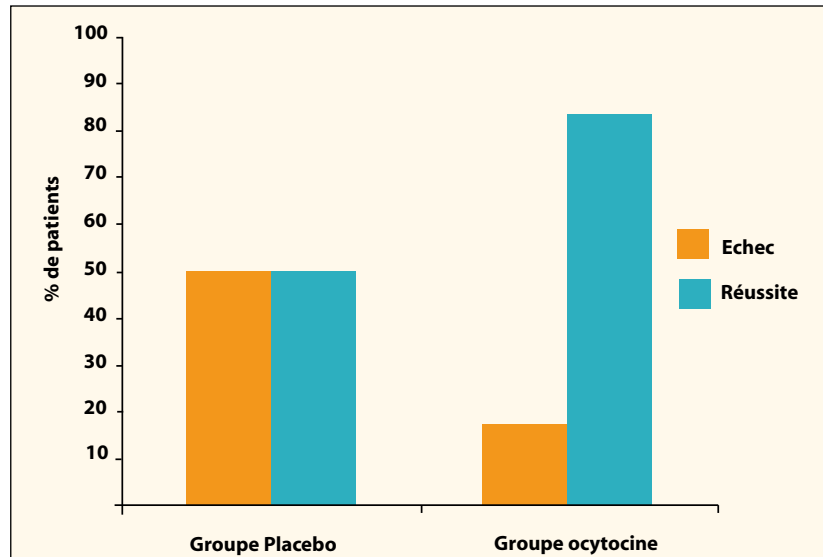


Figure 1 - Pourcentage de patients dans le groupe placebo et le groupe oxytocine qui ont échoué (histogramme jaune) ou réussi (histogramme bleu) le test de Sally et Ann.

à la tristesse en augmentant la confiance aux autres (16). Une tendance à une augmentation de la satiété est aussi retrouvée dans cette étude. De plus, la compréhension sociale analysée par le test de Sally et Ann semble meilleure chez les patients ayant reçu l'OT comparés aux autres patients ayant reçu le placebo même si les résultats n'en sont pas significatifs (Fig. 1).

Nous avons pu montrer par imagerie cérébrale (PET-scan) (Fig. 2) qu'il existe des hypoperfusions relatives au niveau de régions cérébrales impliquées dans la compréhension des codes sociaux et la mise en place des fonctions cognitives et exécutives qui sont anormales chez les patients présentant un SPW (17).

Nous avons émis l'hypothèse qu'une dysrégulation de l'ocytocine (OT) pourrait être impliquée dans les troubles du comportement et l'hyperphagie avec déficit de satiété à l'origine de l'obésité précoce et sévère chez ces patients. Des études sont en cours actuellement pour confirmer ces hypothèses chez l'homme et dans des modèles animaux.

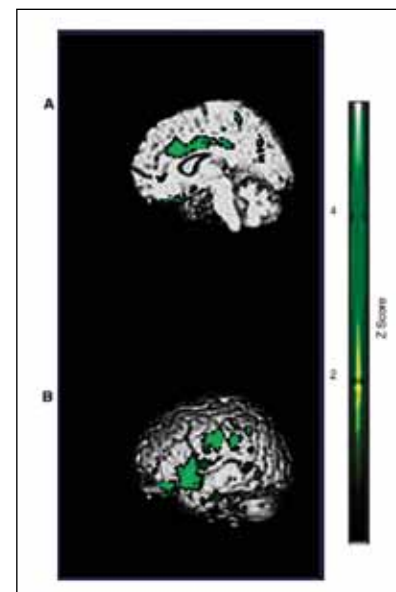


Figure 2 - Les zones vertes correspondent à des régions cérébrales avec hypoperfusion relative, mises en évidence par PET-scan chez des patients avec SPW, par comparaison avec des contrôles ($P < 0,05$ non corrigé) : lobe limbique, cingulum antérieur (A), gyrus temporal supérieur, lobe pariétal, gyrus post-central (B).

Mots-clés :

Ocytocine, Prader-Willi, Compétences sociales, Satiété

BIBLIOGRAPHIE

1. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP et al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 4183-97.
2. Bachere N, Diene G, Delagnes V et al. Early diagnosis and multidisciplinary care reduce the hospitalization time and duration of tube feeding and prevent early obesity in PWS infants. *Horm Res* 2008 ; 69 : 45-52.
3. Tauber M, Barbeau C, Jouret B et al. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: effect of GH therapy in 14 children. *Horm Res* 2000 ; 53 : 279-87.
4. Tauber M, Diene G, Molinas C et al. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A* 2008 ; 146 : 881-7.
5. Lindgren AC, Barkeling B, Hägg A et al. Eating behavior in Prader-Willi syndrome, normal weight, and obese control groups. *J Pediatr* 2000 ; 137 : 50-5.
6. McAllister CJ, Whittington JE, Holland AJ. Development of the eating behaviour in Prader-Willi Syndrome: advances in our understanding. *Int J Obes (Lond)* 2011 ; 35 : 188-97.
7. Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2004 ; 15 : 12-20.
8. Tauber M, Conte Auriol F, Moulin P et al. Hyperghrelinemia is a common feature of Prader-Willi syndrome and pituitary stalk interruption: a pathophysiological hypothesis. *Horm Res* 2004 ; 62 : 49-54.
9. Feigerlová E, Diene G, Conte-Auriol F et al. Hyperghrelinemia precedes obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 2800-5.
10. LeSauter J, Hoque N, Weintraub M et al. Stomach ghrelin-secreting

- cells as food-entrainable circadian clocks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 ; 106 : 13582-7.
11. Olszewski PK, Klockars A, Schiöth HB et al. Oxytocin as feeding inhibitor: maintaining homeostasis in consummatory behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 2010 ; 97 : 47-54.
12. Borg J, Simrén M, Ohlsson B. Oxytocin reduces satiety scores without affecting the volume of nutrient intake or gastric emptying rate in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2011 ; 23 : 56-61.
13. Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 573-9.
14. Muscatelli F, Abrous DN, Massacrier A et al. Disruption of the mouse Necdin gene results in hypothalamic and behavioral alterations reminiscent of the human Prader-Willi syndrome. *Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 3101-10.
15. Schaller F, Watrin F, Sturmy R et al. A single postnatal injection of oxytocin rescues the lethal feeding behaviour in mouse newborns deficient for the imprinted Magel2 gene. *Hum Mol Genet* 2010 ; 19 : 4895-905.
16. Tauber M, Mantoulan C, Copet P et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2011 ; 6 : 47.
17. Mantoulan C, Payoux P, Diene G et al. PET scan perfusion imaging in the Prader-Willi syndrome: new insights into the psychiatric and social disturbances. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011 ; 31 : 275-82.

Retrouvez Diabète & Obésité et les revues du Groupe Expression sur le web



Abonnez-vous à l'une des revues et accédez aux archives de tous les magazines et feuillotez les numéros en ligne

*L'abonnement à l'une des revues du Groupe Expression vous permet de bénéficier d'un accès illimité et gratuit à l'intégralité des sites du Groupe Expression :

www.cardinale.fr - www.neurologies.fr -
www.ophtalmologies.org - www.onko.fr -
www.geriatries.org - www.rhumatos.fr -
www.diabeteetobesite.org

***Accès gratuit réservé aux abonnés**



Retrouvez toutes nos applications iPhone :

- Fil d'actualités
- Annonces d'emploi
- Revues en consultation

Déjà disponibles gratuitement sur l'Apple Store



Neurologies



Cardinale



Rhumatos