

Syndrome de PRADER-WILLI

Quelques notions de prise en charge...

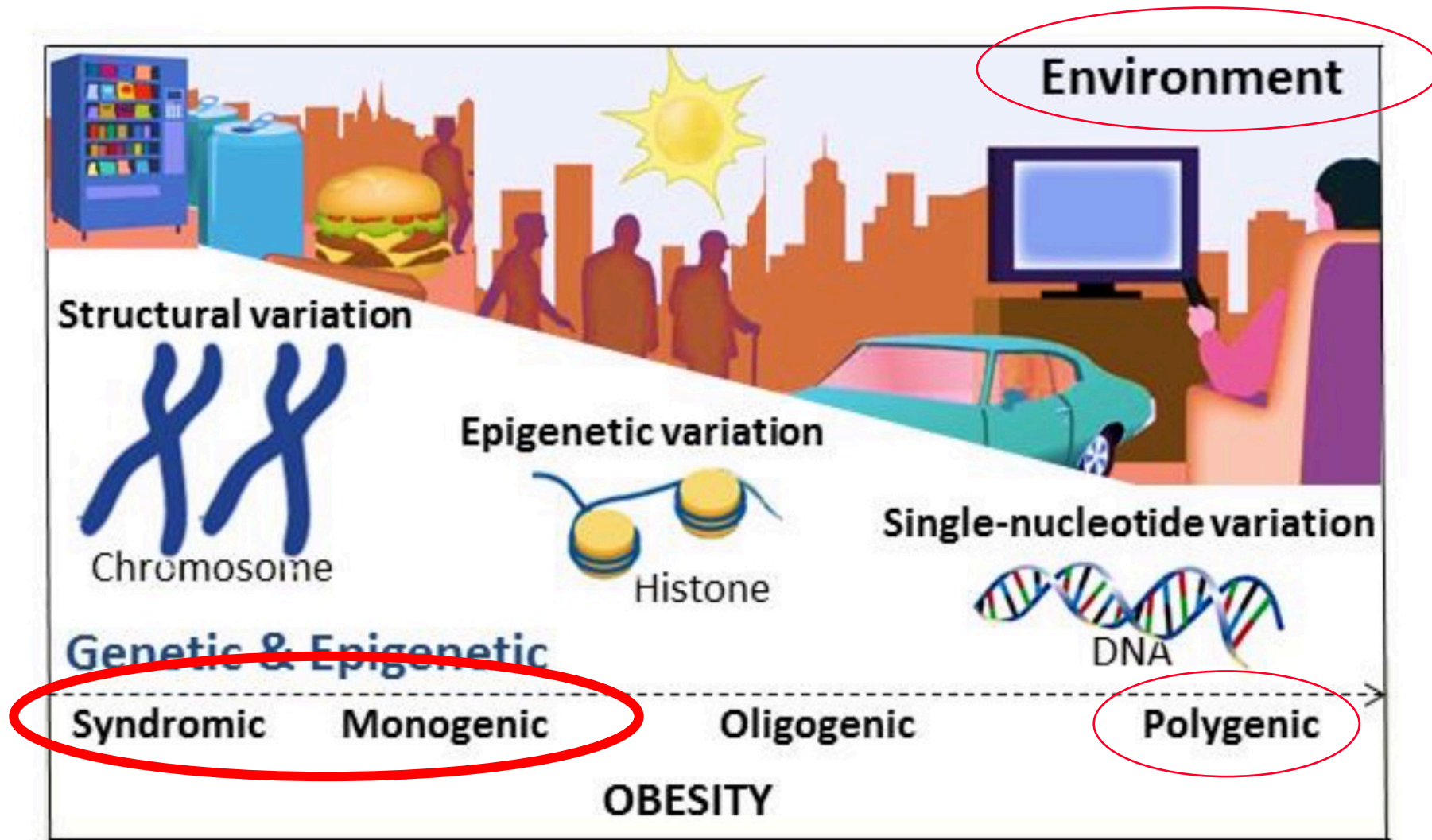
Dr Muriel Coupaye

Hôpital Louis-Mourier et Pitié-Salpêtrière

Journée du CINFO, 10 février 2022



Obésités: des formes rares aux formes polygéniques



Syndrome de Prader-Willi (SPW)
Bardet Biedl, Alström,...

Voie leptine/mélanocortines
LEPR, POMC,...

D'après M Pigeire et al.

Centre de référence PRADORT (depuis 2004)

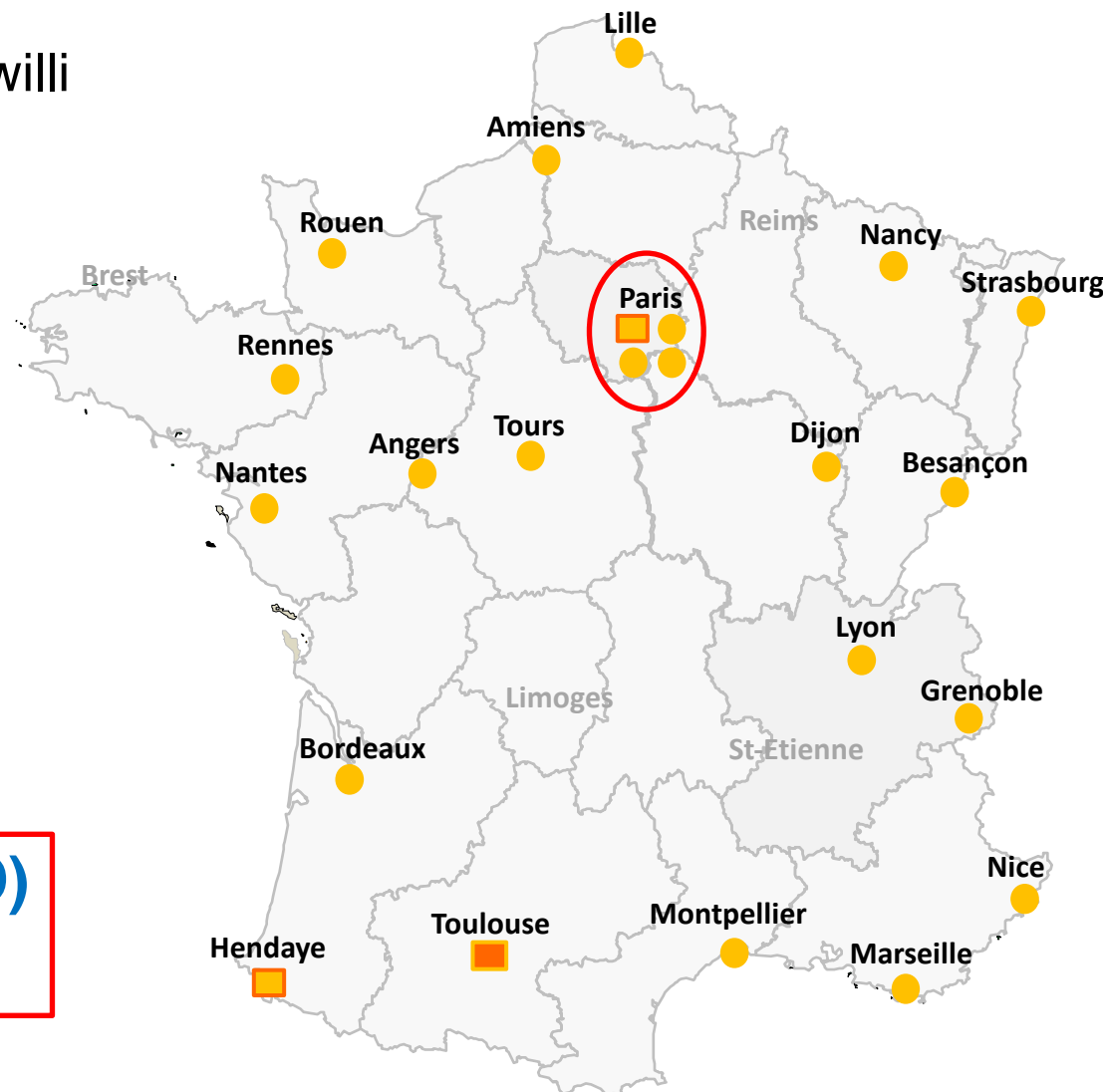
(SPW et autres Obésités Rares avec TCA)

Prise en charge médicale précoce, globale et multidisciplinaire

www.chu-toulouse.fr/-le-syndrome-de-prader-willi



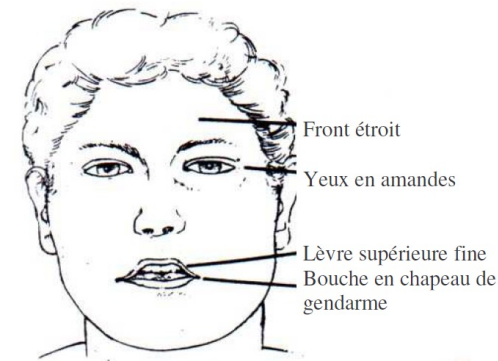
-  1 Centre de Référence Coordonnateur
-  2 Centres de Référence Constitutifs
-  20 Centres de Compétences



**37 Centres Spécialisés de l'Obésité (CSO)
depuis 2011**

SPW : diagnostic clinique en période néonatale

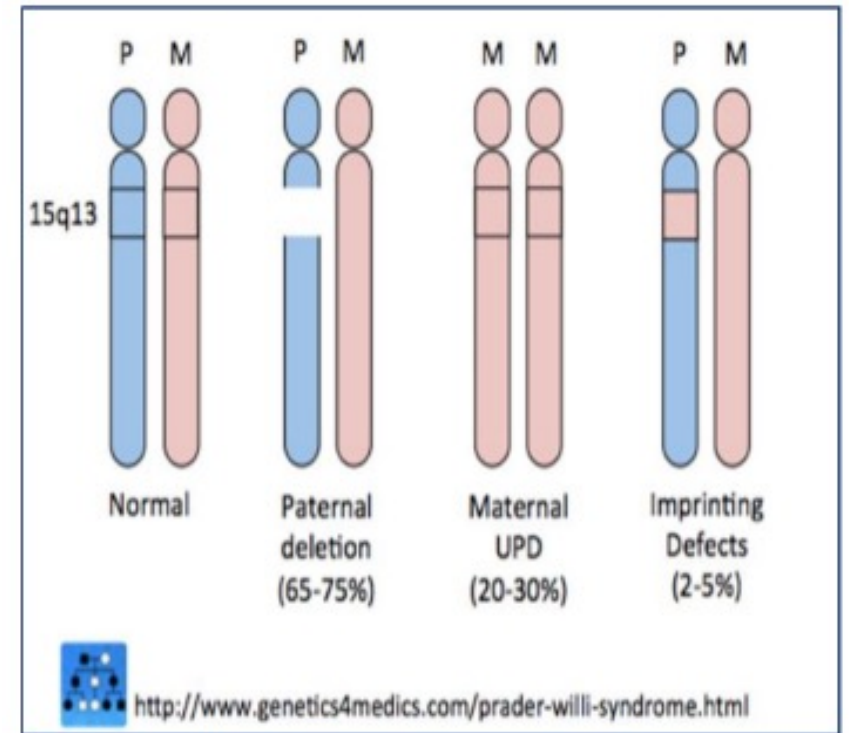
- **Obésité syndromique la plus fréquente** : environ 1/20 000 naissances
- Hypotonie globale à la naissance
- Troubles de la succion-déglutition
- Dysmorphie faciale et des extrémités
- Cryptorchidie quasi constante chez le garçon



Tests génétiques

Le diagnostic génétique du SPW

- Anomalie de méthylation au niveau de la région chromosome 15q11-q13 (région soumise à empreinte paternelle: gènes d'origine maternelle silencieux)
- Recherche du mécanisme en cause:
 1. Délétion paternelle: examen cytogénétique
 2. Disomie maternelle: si pas de délétion (besoin de l'ADN des parents)
- Ces anomalies sont le plus souvent *DE NOVO*





Naissance

Arrivée

Di

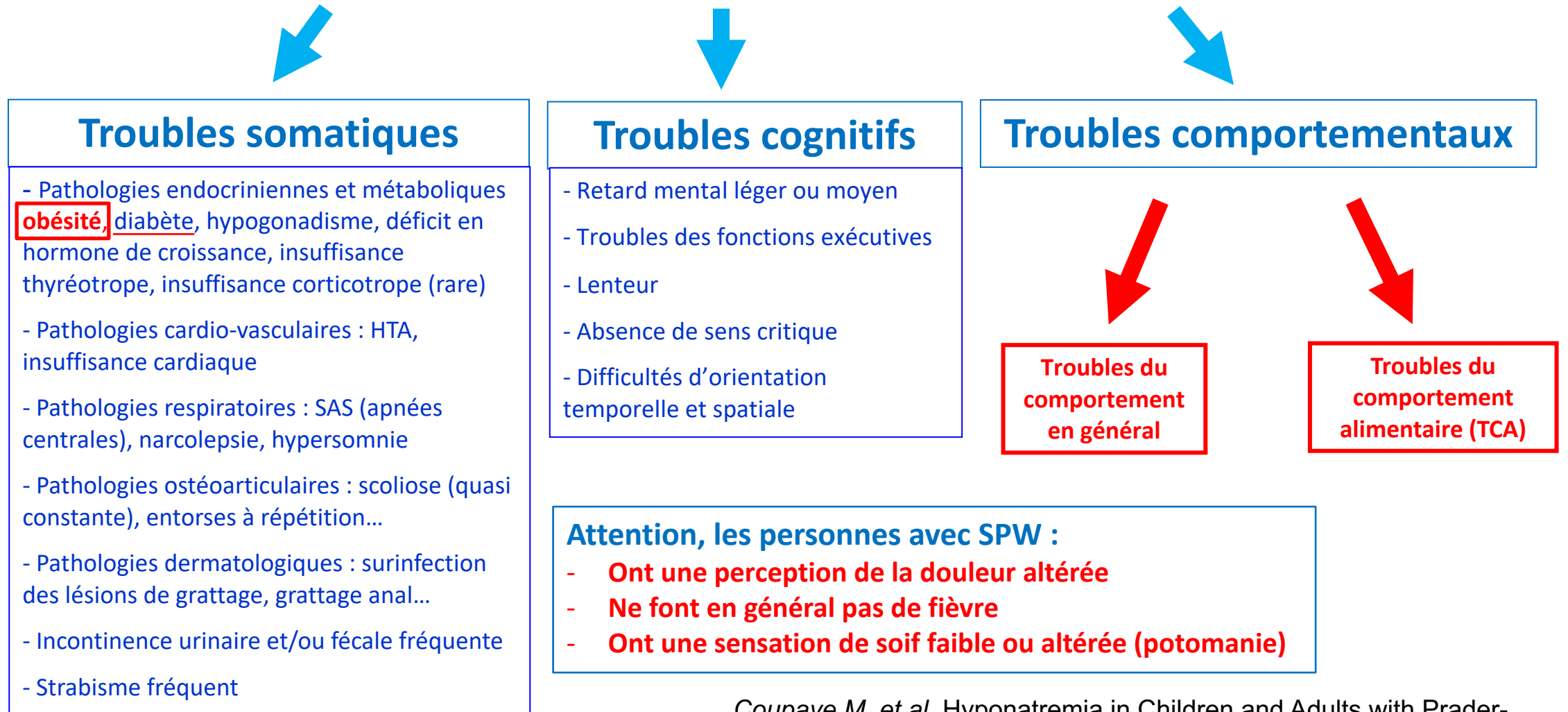
.....Hypot

TABLE I. Clinical Characteristics of the Nutritional Phases

Phase 0	Decreased fetal movements and lower birth weight Full-term birth weight and BMI are about 15–20% less than the siblings Typically normal gestational age 85% have decreased fetal movements
Phase 1a	Hypotonia with difficulty feeding (0–9 months) Weak, uncoordinated suck. Usually cannot breastfeed Needs assistance with feeding either through feeding tubes (nasal/oral gastric tube or gastrostomy tube) or orally with special, widened nipples. Many would die without assisted feeding Oral feeds are very slow Severely decreased appetite. Shows little or no evidence of being hungry Does not cry for food or get excited at feeding time If feeding just occurred when baby “acted hungry” then would have severe “failure-to-thrive” Weak cry
Phase 1b	No difficulty feeding and growing appropriately on growth curve (9–25 months) No longer needs assisted feeding Growing steadily along growth curve with normal feeding Normal appetite
Phase 2a	Weight increasing without an increase in appetite or excessive calories (2.1–4.5 years) Infant starts crossing growth curve centile lines No increase in appetite Appetite appropriate for age Will become obese if given the recommended daily allowance (RDA) for calories or if eating a “typical” toddler diet of 70% carbohydrates Typically needs to be restricted to 60–80% of RDA to prevent obesity
Phase 2b	Weight increasing with an increase in appetite (4.5–8 years) Increased interest in food. Frequently asking food related questions Preoccupied with food. Very concerned about the next meal/snack (e.g., “Did you remember to pack my lunch?”) Increased appetite Will eat more food than a typical child if allowed Will eat food within their line of sight if unattended Will become obese if allowed to eat what they want Can be fairly easily redirected about food Can feel full Will stop eating voluntarily
Phase 3	Hyperphagic, rarely feels full (8 years adulthood)

Troubles endocriniens, troubles des apprentissages, troubles du comportement, troubles psychiatriques

SPW: maladie neuro-développementale ORGANO-PSYCHIATRIQUE



Clerc A, et al. Diabetes Mellitus in Prader-Willi Syndrome: Natural History during the Transition from Childhood to Adulthood in a Cohort of 39 Patients. *J Clin Med*. 2021

Coupaye M, et al. Hyponatremia in Children and Adults with Prader-Willi Syndrome: A Survey Involving Seven Countries. *J Clin Med*. 2021

Origine de l'obésité multifactorielle dans le SPW

Hyperphagie
Défaut de satiété

**Déficit de masse
musculaire**

**Déficits endocriniens
non substitués**



**Baisse de la dépense
énergétique de repos
de 15 à 20 %**

**Diminution de
l'activité physique**

**Traitements
psychotropes**

Coupaye M, et al. Growth hormone therapy for children and adolescents with Prader-Willi syndrome is associated with improved body composition and metabolic status in adulthood. J Clin Endocrinol Metab. 2013

Bellicha A, et al. Increasing physical activity in adult women with Prader-Willi syndrome: A transferability study. J Appl Res Intellect Disabil. 2020

TCA dans le SPW

- Obsession pour la nourriture, incontrôlable
 - Impulsivité alimentaire
 - Développement de stratégies pour se procurer de la nourriture
 - Tendance aux chapardages (domicile, école, ESAT, foyer....)
 - Le plus souvent, tout est « nié » par le patient
-
- Nécessité d'un cadre alimentaire STRICT et d'une surveillance CONSTANTE
 - Nécessité de détourner l'attention de l'alimentation
 - Aucune autonomie possible actuellement vis-à-vis de l'alimentation



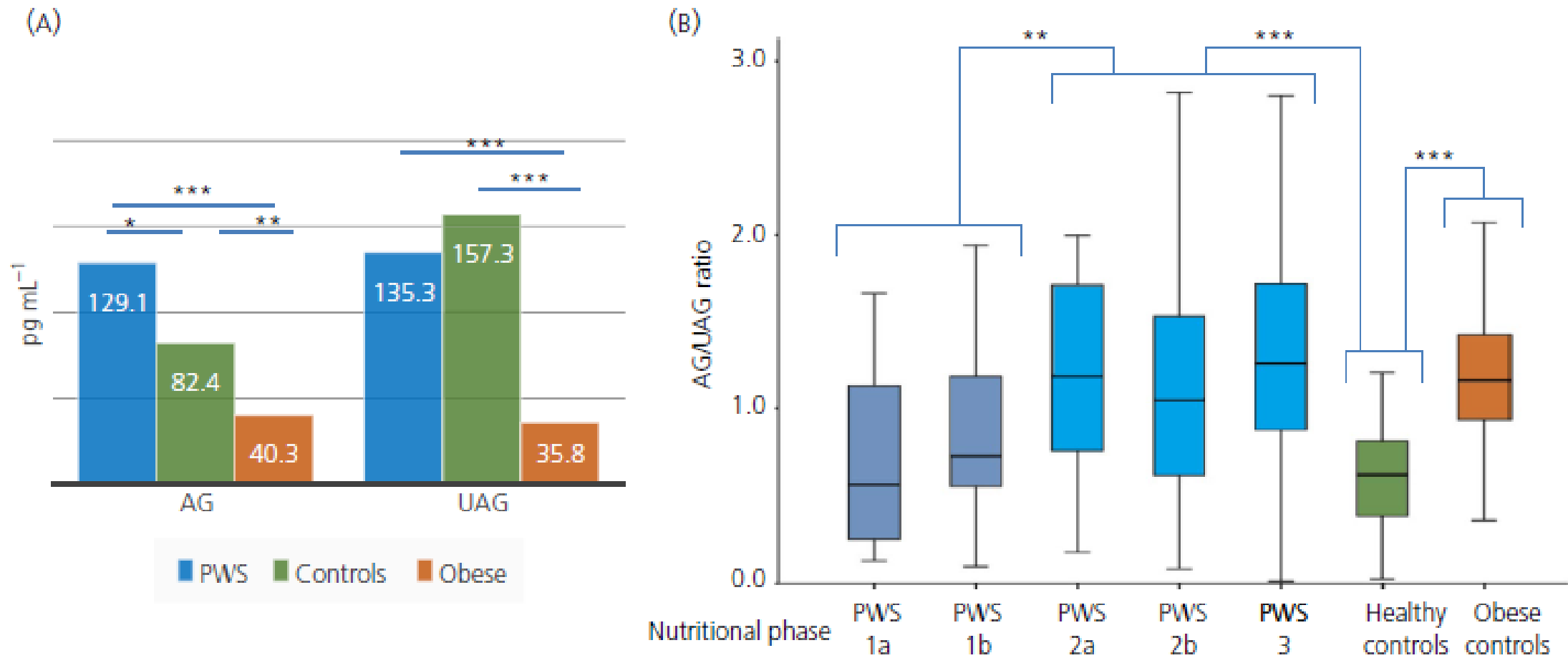


FIGURE 3 A, Circulating acylated ghrelin (AG) and unacylated ghrelin (UAG) levels in the three groups: Prader-Willi (PWS) (blue), lean controls (green) and obese controls (orange). B, Change in the AG/UAG ratio in children and young adults with PWS throughout nutritional phases and the lean and obese controls. The lower boundary is the 25th percentile and the upper boundary is the 75th percentile. The line

**Compulsions
Stockage
Appropriation**

**Intolérance
à la
frustration**

**Rigidité
Intolérance au
changement**

Troubles du comportement dans le SPW



**Rituels
parasitant leur
quotidien**

Fugues

**Désinhibition
avec absence de
pudeur**

Origines des troubles du comportement dans le SPW

	Oxytocin	Ghrelin
Behavioural problems		
Emotional lability and poor emotional understanding and control	Yes	No
Deficits in social skills, absence of empathy, and poor theory of mind	Yes	No
Anxiety, repetition, stereotypical behaviour	Yes	Yes
Spatial memory	Yes	Yes
Learning disabilities	Yes	No
Untrusting of others	Yes	Yes
Temper tantrums	Yes	No
Eating disorders		
Obsession with food, meal anticipation	No	Yes
Food craving, foraging, and storing	No	Yes
Preference for sugar	Yes	No
Prolonged duration of meal	Yes	No
Deficit of satiety	Yes	No
Brain expression profile of receptors		
Expression in hippocampus, paraventricular nucleus, amygdala, and piriform cortex	Yes	Yes

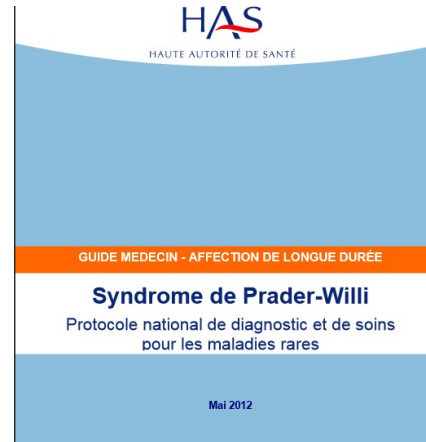
Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021



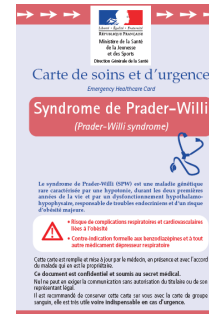
Table: Roles of oxytocin and ghrelin in the pathophysiology of Prader-Willi syndrome

Recommandations de soins et d'accompagnement

PNDS actualisé en 2021



Carte d'urgence



Livrets d'information



Guide des pratiques partagées



<http://guide-prader-willi.fr/>



Syndrome de Prader-Willi et traitements médicamenteux



Topiramate

Ocytocine
(nouveau-nés)

~~Ghréline desacylée~~

Liraglutide 3 mg
(enfants et adolescents)

Cannabidiol

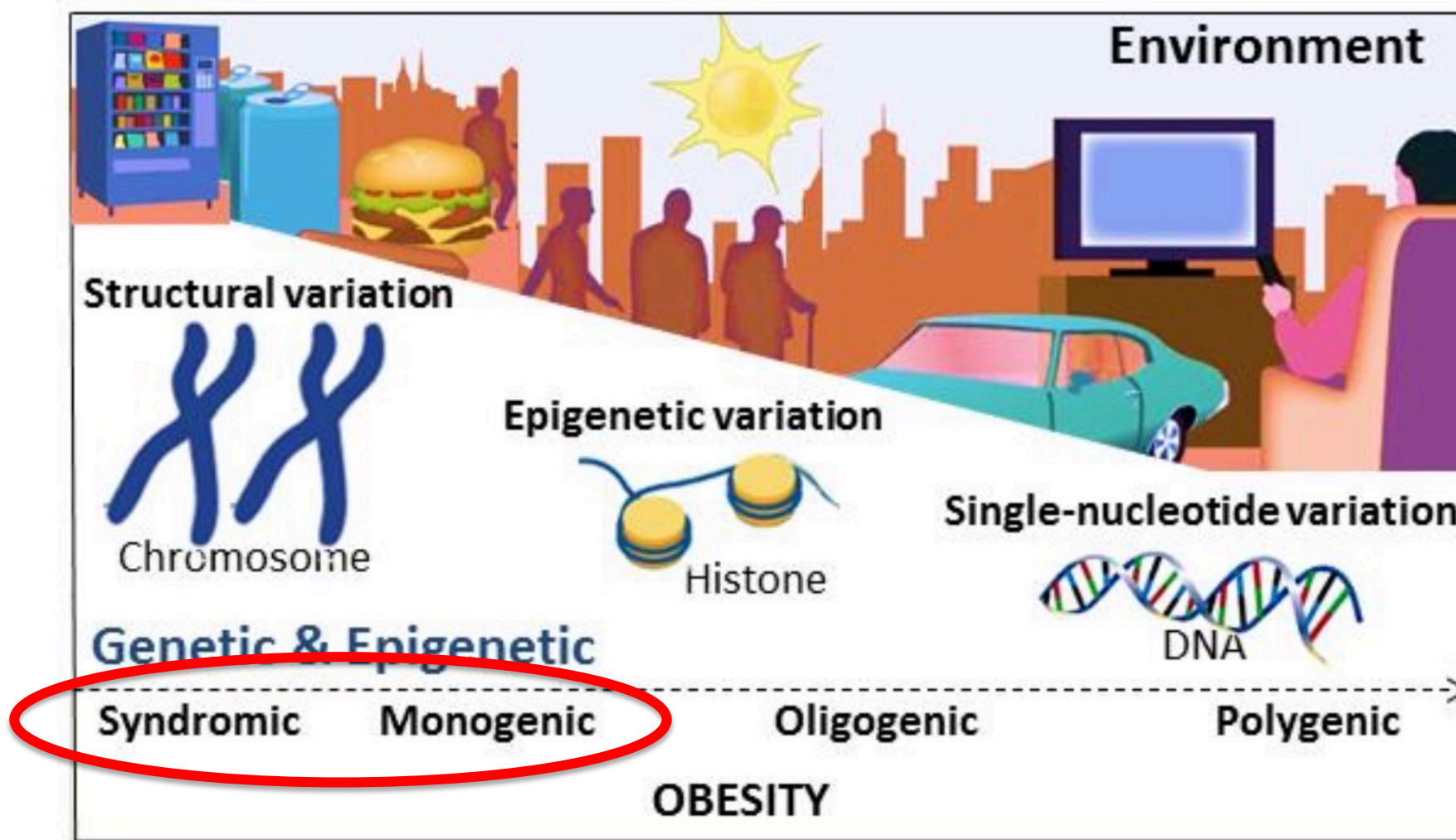
Tesomet
(Tesofensine + Metoprolol)

*Tauber M, et al. The Use of **Oxytocin** to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics*. 2017*

*Consoli A, et al. Effect of **topiramate** on eating behaviours in Prader-Willi syndrome: TOPRADER double-blind randomised placebo-controlled study. *Transl Psychiatry*. 2019*

*Allas S, et al. AZP-531, an **unacylated ghrelin analog**, improves food-related behavior in patients with Prader-Willi syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2018*

Obésités: des formes rares aux formes polygéniques



PNDS obésités de causes rares: 2021

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280217/fr/generique-obesites-de-causes-rares



Toutes nos publications

▼

Sécurité du patient

▼

Organisation des soins

▼

Évaluation des actes professionnels

▼

Actualités

Professionnels > Toutes nos publications > Toutes nos publications par thèmes > **Générique obésités de causes rares**

 Date de validation : juillet 2021

 Documents : 3

[TÉLÉCHARGER LE GUIDE](#)

 ÉCOUTER

 AJOUTER À MA SÉLECTION



Générique obésités de causes rares

GUIDE MALADIE CHRONIQUE - Mis en ligne le 29 juil. 2021

Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient porteur d'une obésité de cause rare. Il a été élaboré par le centre de référence des Maladies rares PRADORT syndrome de PRADer-Willi et autres obésités rares avec troubles du comportement alimentaire à l'aide d'une méthodologie proposée par la HAS. Il n'a pas fait l'objet d'une validation par la HAS qui n'a pas participé à son élaboration.

Documents

 Générique obésités de causes rares - Synthèse du PNDS à destination du médecin traitant



 Générique obésités de causes rares - PNDS



 Générique obésités de causes rares - Argumentaire

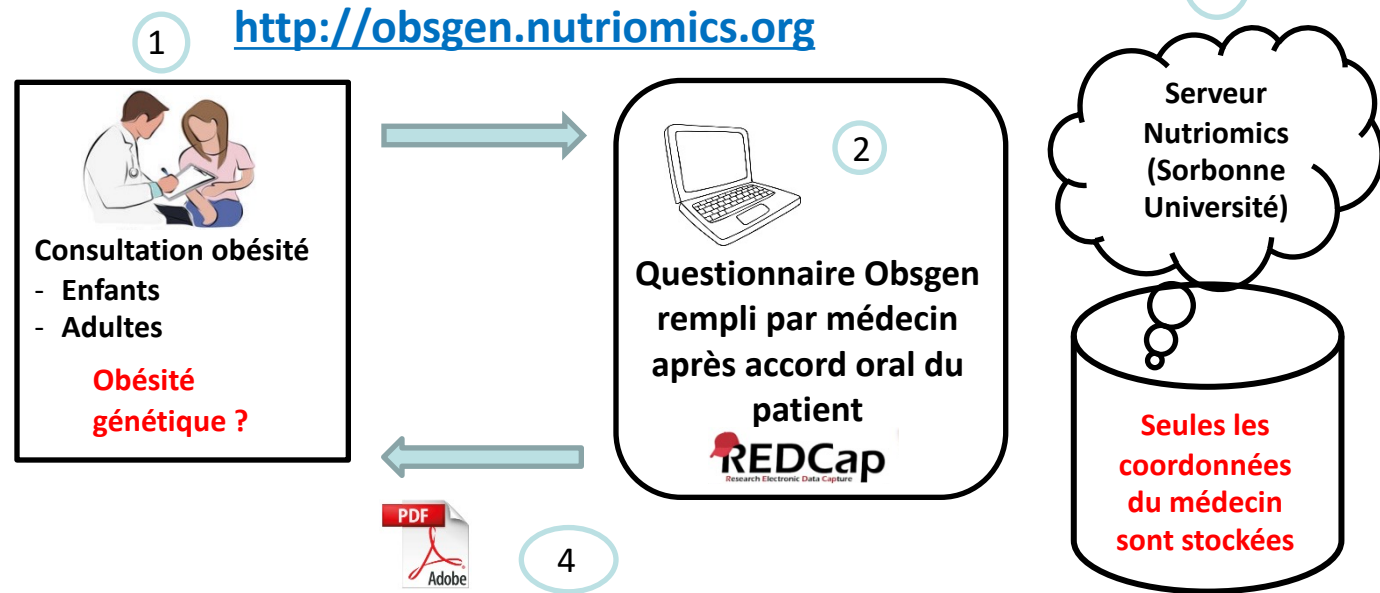
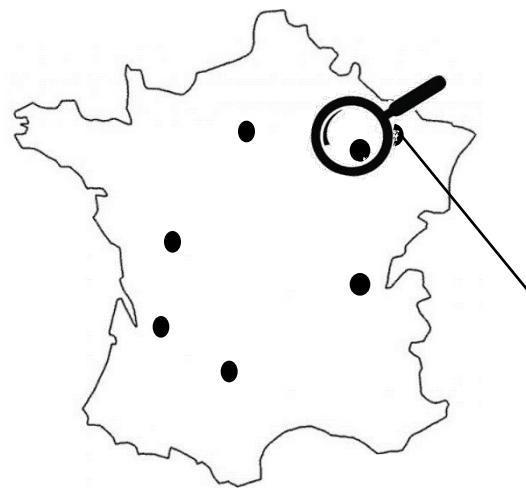






ObsGen: outil web d'aide au diagnostic des obésités génétiques

Dans le cadre du soin & prise en charge
habituelle des patients



Proposition instantannée de diagnostic génétique et coordonnées des centres experts

christine.poitou-bernert@aphp.fr

Datation enveloppe Soleau INPI, Janvier 2019
Autorisation CNIL 2166431v0 le 29 mars 2018

Centre de référence PRADORT (depuis 2004)

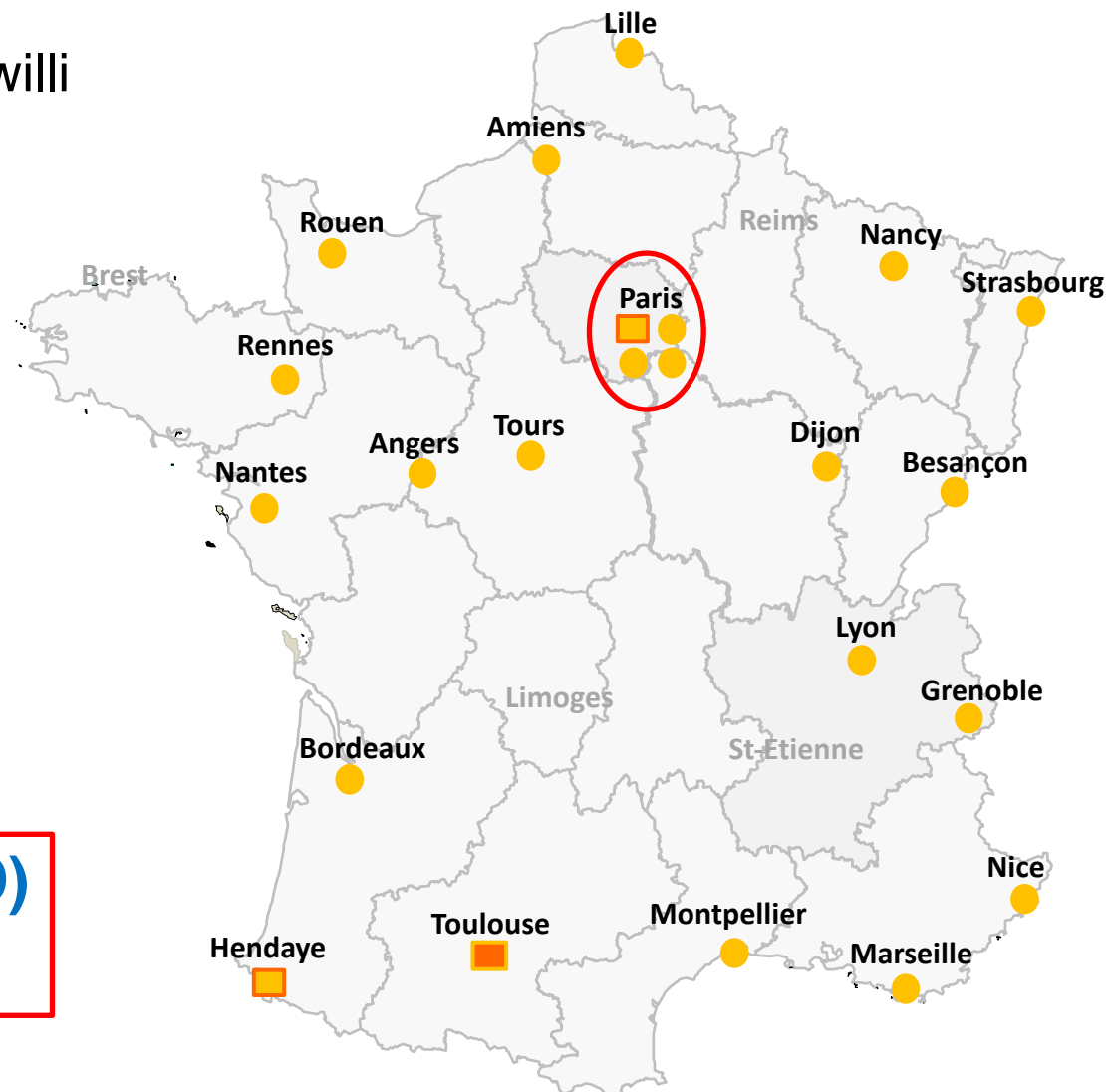
(SPW et autres obésités rares avec TCA)

Prise en charge médicale précoce, globale et multidisciplinaire

www.chu-toulouse.fr/-le-syndrome-de-prader-willi



-  1 Centre de Référence Coordonnateur
-  2 Centres de Référence Constitutifs
-  20 Centres de Compétences



**37 Centres Spécialisés de l'Obésité (CSO)
depuis 2011**

Annuaire des référents « obésités rares » dans chaque CSO

50	DECOUX POULLOT	Anne-Gaëlle	CSO Nice	Adulte	Hôpital l'Archet 151 Rte de Saint-Antoine	06200	Nice
51	CAREL	Jean-Claude	CSO IDF Nord	Pédiatrie	Hôpital Universitaire Robert-Debré 48 boulevard Sérurier	75935	Paris
52	PINTO	Graziella	CRMR PRADORT	Pédiatre	Hôpital Necker-Enfants Malades 149 rue de Sèvres	75015	Paris
53	LEGER	Juliane	CRMR PRADORT	Pédiatre	Hôpital Universitaire Robert-Debré 48 boulevard Sérurier	75935	Paris
54	DUBERN	Beatrice	CSO Ile de France centre CRMR PRADORT	Pédiatre	CHU Paris Est Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau	75012	Paris
55	COUPAYE	Muriel	CSO IDF Nord	Adulte	Hôpital Louis MOURIER 178 rue des Renouillers	92700	Colombes
56	CARETTE	Claire	CSO IDF Sud	Adulte	HEGP 20 rue Leblanc	75015	Paris
57	FAUCHER	Pauline	CSO ilde de France centre	Adulte	GHU Pitié Salpêtrière Charles Foix	75651	Paris
58	CLEMENT	Karine	CSO ilde de France centre	Adulte	GHU Pitié Salpêtrière Charles Foix	75651	Paris
59	POITOU	Christine	CSO Ile de France centre CRMR PRADORT	Adulte	GHU Pitié Salpêtrière Charles Foix	75651	Paris
60	COUPAYE	Muriel	CSO Ile de France centre CRMR PRADORT	Adulte	GHU Pitié Salpêtrière Charles Foix	75651	Paris
61	LALANNE-MISTRIH	Marie-Laure	CSO Guadeloupe	Adulte	CHU de Pointe à Pitre Route de Chauvel, Les Abymes	97159	Pointe à Pitre
62	BERNARDO	Karine	CSO Poitou-Charente	Pédiatrie	CHU Poitiers 2 Rue de la Milétrie	86021	Poitiers



Merci pour votre attention

muriel.coupaye@aphp.fr (pour les adultes)



Les obésités génétiques de causes rares

Obésités monogéniques non syndromiques

Mutations dans la voie leptine/mélanocortines
(Leptine, LEPR, POMC, PCSK1, MC4R...)



Déficit en
leptine

Obésités syndromiques

Obésité associée à d'autres signes,
troubles du neurodéveloppement



Syndrome de
Prader-Willi



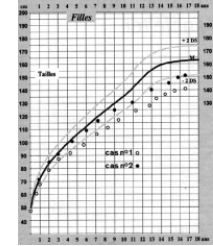
Syndrome de
Bardet Biedl

Quand suspecter une obésité génétique ?



**Troubles du comportement
alimentaire**

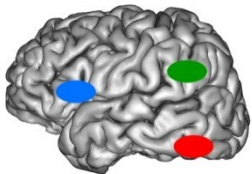
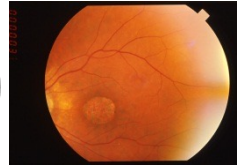
**Anomalies endocriniennes:
petite taille, hypogonadisme**



Hypotonie néonatale

**Obésité précoce
< 12 ans (svt < 6 ans)**

**Anomalies
neurosensorielles**



**Troubles du développement
intellectuel
Troubles du comportement**

**Anomalies développementales
(malformations d'organes)**

