



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Prader-Willi

Partie 2 – Argumentaire

**Centre de référence du syndrome de Prader-Willi et autres Obésités Rares
avec troubles du comportement alimentaire
PRADORT**

Mise à jour, Septembre 2021

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence du syndrome de Prader-Willi et autres obésités rares avec troubles du comportement alimentaire (PRADORT). Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Syndrome de Prader-Willi
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la HAS, le site du centre de référence PRADORT et le site de la filière DéfiScience

Sommaire

Liste des abréviations	3
Préambule	5
Méthode de travail	5
Argumentaire	6
1 Recherche documentaire	6
1.1 Sources d'information	6
1.1.1 Bases de données	6
1.1.2 Critères de sélection des articles	6
1.1.3 Références obtenues	6
2 Traitement par hormone de croissance (GH) chez l'adulte	7
3 Hypogonadisme et traitement par stéroïdes	14
4 Diabète	19
5 Déficit corticotrope	24
6 Dysphagie, troubles gastrointestinaux et grattage rectal	30
7 Troubles du sommeil	35
8 Système Nerveux Autonome (SNA)	39
9 Scoliose	43
10 Hyponatrémie	47
11 Chirurgie bariatrique	49
12 Age et causes de décès	51
13 Corrélations génotype-phénotype	55
14 Aspects psychiatriques : Concepts/classification des signes cliniques et traitements médicamenteux	63
Annexe 1. Liste des participants	73
Annexe 2. Adresses et Coordonnées	75
Références bibliographiques	76

Liste des abréviations

ACTH	Hormone Adrénocorticotrope
ALD	Affection de Longue Durée
AMH	Hormone Anti-Mullérienne
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CGI-I	Clinical Global Impression scale - Improvement score
DMO	Densité Minérale Osseuse
11-DOC	11-Désoxycortisol
DPP-4	DiPeptidyl Peptidase-4
DT2M	Diabète de Type 2
DUPm	Disomie UniParentale maternelle
ECG	Electrocardiogramme
ECT	ElectroConvulsivoThérapie
EEG	Electroencéphalogramme
EI	Evènements Indésirables
EIG	Evènements Indésirables Graves
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante (ou Follicle Stimulating Hormone)
GH	Hormone de Croissance (ou Growth Hormone)
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
HDL	High Density Lipoprotein
HGPO	HyperGlycémie Provoquée Orale
HLA	Human Leukocyte Antigen
HOMA-IR	HOmeostasis Model Accessment of Insuline Resistance
HRV	Variabilité du Rythme Cardiaque (ou Heart Rate Variability)
IAC	Index d'Apnées Centrales
IAH	Index d'Apnées Hyponées
IAO	Index d'Apnées Obstructives
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IMC	Indice de Masse Corporelle
IPWSO	International Prader-Willi Syndrome Organisation
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITT	Test de Tolérance à l'Insuline (ou Insulin Tolerance Test)
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LDL	Low Density Lipoproteins
LH	Hormone Lutéinisante
MG	Masse Grasse

PC	Périmètre Cranien
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PRADORT	Prader-Willi et autres Obésités Rares avec Troubles du comportement alimentaire
PSG	Polysomnographie
QI	Quotient Intellectuel
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RDoC	Research Domain Criteria
SG	Sleeve Gastrectomie
SGLT-2	Sodium/Glucose cotransporteur 2
SNA	Système Nerveux Autonome
SPW	Syndrome de Prader-Willi
SGA	Né petit pour l'Age Gestationnel (ou Small for Gestational Age)
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation
TDAH	Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité
TOC	Troubles Obsessionnels Compulsifs
TSA	Troubles du Spectre Autistique
t-VNS	transcutaneous Vagus Nerve Stimulation
VTE	Pathologie Thromboembolique Veineuse

Préambule

Le PNDS sur le syndrome de Prader-Willi (SPW) a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »¹. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Un premier groupe a été constitué par le centre de référence PRADORT sous la coordination du Pr Maïthé Tauber. Il s'agissait de réaliser une bibliographie complète sur le syndrome de Prader-Willi. Un cadrage de la thématique, l'analyse et la synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente ont été réalisés. Le groupe s'est réuni en présentiel ou par visioconférence régulièrement entre Juin 2020 et Juin 2021. L'ensemble du contenu du PNDS ainsi que les références bibliographiques ont été validés. Une première version du PNDS a été soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public au niveau des centres de références ou de centres de compétences et d'autres collaborateurs de ces centres, d'origine géographique diverse ou d'écoles de pensées diverses, et de représentants de l'association de patients Prader-Willi France. Il a été consulté par mail et a donné un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture ont ensuite été analysés et discutés par le groupe de coordination qui rédige la version finale du PNDS.

Il nous a semblé important dans cet argumentaire de discuter les thèmes qui n'avaient pas été discutés lors de l'écriture du premier PNDS publié en 2012 (Nouveaux = N) et ceux pour lesquels il y a eu depuis ces 10 dernières années des avancées/changements majeurs ou suffisamment importants pour être discutés (Avancées = A)

- Traitement par hormone de croissance (GH) chez l'adulte (A)
- Hypogonadisme et traitement par stéroïdes (A)
- Diabète (A)
- Déficit corticotrope (N)
- Dysphagie et troubles gastrointestinaux (N)
- Troubles du sommeil (A)
- Système nerveux autonome (N)
- Scoliose (A)
- Hyponatrémie (N)
- Chirurgie bariatrique (A)
- Décès (A)
- Corrélations génotype-phénotype (A)
- Troubles psychiatriques : concepts et traitements (A)

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999 - 2000.

Argumentaire

1 Recherche documentaire

1.1 Sources d'information

1.1.1 Bases de données

Recherche documentaire via PubMed.

1.1.2 Critères de sélection des articles

Mot-clé : Prader-Willi syndrome

Période : 2012-Juin 2020.

Les critères de sélection communs suivants ont été retenus :

- Langue anglaise
- Articles ou revues
- Séries de patients

1.1.3 Références obtenues

Pour la période 2012-Juin 2020, 1293 articles ont été obtenus et nous en avons retenu 104 pour l'argumentaire. Nous avons également rajouté dans cet argumentaire 16 articles parus récemment entre Juillet 2020 et Mai 2021 qui nous paraissaient importants.

Thèmes	Question posée	Nombre d'articles retenus
Traitement par GH chez l'adulte	Efficacité et tolérance du traitement par GH chez le patient adulte	19
Hypogonadisme et traitement par stéroïdes	Type d'hypogonadisme et modalités thérapeutiques	7
Diabète	Caractérisation du diabète et traitements	9
Déficit corticotrope	Prévalence de l'insuffisance surrénalienne par déficit corticotrope	11
Dysphagie et troubles gastrointestinaux	Identification des troubles dysphagiques, prévalence, diagnostic et complications	7
Troubles du sommeil hors troubles respiratoires du sommeil	Données récentes sur la définition et l'exploration des troubles du sommeil : troubles de l'organisation du sommeil, narcolepsie, cataplexie, hypersomnie, somnolence diurne excessive. Nouveaux traitements des troubles du sommeil	7
Système nerveux autonome (SNA)	Description des troubles du SNA	4
Scoliose	Caractérisation de la scoliose, traitements et complications post-opératoires de la chirurgie	9
Hyponatrémie	Revue des cas cliniques publiés et synthèse	4
Chirurgie bariatrique	Revue de la littérature sur les indications, l'efficacité et les complications de la chirurgie bariatrique	4
Décès	Identification des principales causes de décès	8
Correlations génotype phénotype	Données actuelles sur les différences phénotypiques entre les 2 sous-types génétiques (délétion/non délétion)	18
Psychiatrie	Nouveaux concepts et nouveaux traitements	15

2 Traitement par hormone de croissance (GH) chez l'adulte

Les articles sont répartis dans 3 tableaux, un tableau pour les recommandations de bonne pratique (N=2), un pour les revues de la littérature (N=1) et un pour les études cliniques (N=15). La revue/méta-analyse de la littérature très récente (fin 2020) a été ajoutée à la recherche bibliographique initiale.

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique (N=2)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Deal, 2013, USA {1} GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome.	Etablir des recommandations pour l'utilisation de l'hormone de croissance chez les enfants et adultes avec SPW	Oui	Oui Endocrinologues (pédiatres et adultes) Généticistes (Génétique clinique et chercheurs) Epidémiologistes Spécialistes de la nutrition Chirurgien orthopédique Psychiatres Spécialistes de l'évaluation des technologies de la santé, de la bioéthique, de l'économie de la santé	Oui	Enfants et adultes avec SPW	Propositions: Le traitement par GH doit être proposé aux patients avec un SPW confirmé génétiquement, dès le diagnostic après une évaluation multidisciplinaire, réalisée par des experts de préférence, en associant un suivi diététique une prise en compte de l'environnement et des habitudes de vie. Le déficit cognitif ne doit pas être un frein au traitement et le consentement éclairé doit inclure les informations du rapport bénéfice/risque. L'obésité sévère, le diabète non contrôlé, les apnées obstructives non traitées, le cancer (phase active) et la psychose non contrôlée sont des contre-indications au traitement. Les priorités cliniques doivent être adaptées à l'âge, à la présence de troubles physiques, mentaux et sociaux; le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que les bénéfices sont supérieurs aux risques. Message clé : d'autres études seront nécessaires pour documenter l'effet du traitement par GH chez les adultes
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015, Canada {2} Human Growth Hormone Treatment for Prader-Willi Syndrome in Adolescent and Adult Patients: Clinical Evidence, Safety, and Guidelines	Examiner l'efficacité clinique du traitement par GH chez les adolescents et adultes avec SPW et apporter des recommandations "evidence based" pour l'utilisation du traitement.	Oui	Etude de la littérature	Non	Adolescents et adultes avec SPW	Propositions: Les patients avec SPW doivent avoir un diagnostic confirmé génétiquement et une évaluation multidisciplinaire avant le démarrage d'un traitement par GH; le traitement par GH doit être poursuivi aussi longtemps que les bénéfices dépassent les risques. Le traitement par GH ne doit pas être débuté chez des patients avec une obésité sévère incontrôlée, un diabète non contrôlé, des apnées obstructives non traitées, un cancer en phase active, une crise de psychose. Il est recommandé de suivre attentivement les effets indésirables potentiels pendant la période de traitement. Message clé: le bénéfice/risque est à évaluer à chaque âge et pour chaque patient pour la poursuite du traitement par GH et à la fin de la croissance

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Frixou, 2021, Royaume Uni {3} The use of growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: A systematic review.	Revue systématique de la littérature sur les effets du traitement par GH chez les adultes avec SPW	Oui	Etudes analysant l'effet du traitement par GH chez les patients avec SPW adultes sur la composition corporelle, le statut osseux et le système cardiovasculaire	20 études analysées regroupant 424 patients de plus de 16 ans avec SPW	Composition corporelle, Statut métabolique et osseux Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - dans la plupart des études, le traitement par GH a des effets positifs sur la composition corporelle, avec des bénéfices statistiquement significatifs sur la masse musculaire et la masse grasse - pas d'effet global sur l'indice de masse corporelle (IMC) - monitoring cardiovasculaire doit être réalisé en routine - pas d'effet indésirable cardiovasculaire observé - pas d'effet sur la tension artérielle - données contrastées sur les taux de cholestérol ; besoin de plus d'études - pas d'effet sur la densité minérale osseuse (DMO) ; besoin d'études à long terme - faible prévalence d'effets indésirables sur le métabolisme glucidique <p>Recommandations :</p> <p>Les données des 20 études analysées suggèrent que le traitement par GH chez les adultes avec un SPW a des effets favorables en particulier sur la composition corporelle.</p> <p>La plupart des études focalisent sur la composition corporelle et les facteurs de risque cardiovasculaire indirects et peu d'études étudient les facteurs de risque directs et le statut osseux.</p> <p>La durée du suivi dans ces études est assez courte et des études longitudinales à long terme sont recommandées pour confirmer les effets de la GH dans cette population.</p> <p>Le traitement est bien toléré et doit être envisagé chez les adultes avec un SPW dans des centres spécialisés avec une équipe multidisciplinaire.</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						Chez les patients adultes, un suivi régulier doit être mis en place avec réalisation d'ECG, d'hyperglycémie orale provoquée (HGPO) et suivi des taux d'insulin-like growth factor 1 (IGF-1) et de cholestérol.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Sode-Carlsen R, 2012, Suède, Norvège et Danemark {4} Growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome: the Scandinavian study.	Evaluer l'effet de la GH sur la composition corporelle, le métabolisme glucidique et lipidique, les performances physiques et les données de sécurité chez l'adulte avec SPW	RCT Niveau 2	46 adultes avec un SPW	Traitement par GH	Composition corporelle, IGF-1, métabolisme glucidique et lipidique, débit expiratoire de pointe, effets indésirables	↓ masse grasse ↑ masse musculaire ↑ débit expiratoire de pointe Pas de changement du métabolisme glucidique et lipidique Pas de problème de tolérance
Sanchez-Ortiga R, 2012, USA {5} Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis.	Méta-analyse des études évaluant les effets du traitement par GH chez l'adulte avec SPW	Méta-analyse Niveau 2	134 adultes avec un SPW	Traitement par GH	Composition corporelle, IMC, métabolisme glucidique	↓ masse grasse ↑ masse musculaire ↓ IMC ↓ HOMA-IR
Butler MG, 2013, USA {6} Effects of Growth Hormone Treatment in Adults with Prader-Willi Syndrome.	Présenter l'expérience des effets d' 1 an de traitement par GH	Observationnelle Avant/Après GH Niveau 2	11 adultes avec un SPW	Traitement par GH	Composition corporelle, activité physique, taux plasmatiques d'HDL et d'IGF1	↑ masse musculaire ↑ activité physique modérée-intense ↑ taux d'IGF-I et HDL Retour aux niveaux de base après l'arrêt du traitement

Coupaye M, 2013, France {7} Growth hormone therapy for children and adolescents with Prader-Willi syndrome is associated with improved body composition and metabolic status in adulthood	Comparaison de la composition corporelle et du statut métabolique des adultes avec SPW en fonction du traitement par GH dans l'enfance et l'adolescence	Observationnelle GH vs sans GH Niveau 2	64 adultes avec un SPW	Traitement par GH pendant l'enfance ou l'adolescence	Composition corporelle, IMC, statut métabolique	Les patients traités comparés aux patients non traités par GH ont : ↓ masse grasse ↑ masse musculaire ↓ IMC ↓ HOMA-IR ↓ glycémie Message clé: Le traitement par GH pendant l'enfance et l'adolescence a des effets à long terme qui persistent à l'âge adulte même après l'arrêt du traitement avec une meilleure composition corporelle et moins de troubles métaboliques
Jorgensen AP, 2013, Danemark {8} Two years of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome do not improve the low BMD.	Evaluer la masse osseuse et étudier l'effet du traitement par GH sur la densité minérale osseuse (DMO) et les marqueurs du renouvellement osseux	RCT Niveau 2	46 adultes avec un SPW	Traitement par GH	DMO	Pas de changement de la DMO après 24 mois de traitement par GH ↑ marqueurs du renouvellement osseux Pas de changement sur les marqueurs de la résorption osseuse
Jorgensen AP, 2014, Danemark {9} Glucose homeostasis in adults with Prader-Willi syndrome during treatment with growth hormone: results from a 12-month prospective study.	Evaluer les effets de 12 mois de traitement par GH sur la composition corporelle et le métabolisme glucidique en relation avec l'IMC	Observationnelle Avant/Après GH Niveau 2	39 adultes avec un SPW	Traitement par GH	HGPO, HOMA-IR, Composition corporelle	↑ glycémie à jeun, glycémie 2h post ingestion, HOMA-IR et masse musculaire ↓ masse grasse Pas de différence sur le HOMA-IR après catégorisation selon l'IMC après 12 mois de traitement par GH
Lafortuna CL, 2014, Italie {10} Skeletal muscle characteristics and motor performance after 2-year growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome.	Evaluer les effets du traitement par GH sur les caractéristiques des muscles squelettiques et les performances motrices	Observationnelle Avant/Après GH Niveau 2	15 adultes avec un SPW	Traitement par GH	Composition corporelle Taille et qualité du muscle Force musculaire et tolérance à l'exercice	↑ masse musculaire ↓ masse grasse ↑ taille et qualité du muscle ↑ force musculaire et tolérance à l'exercice
Hoybye C, 2015, Suède {11} Growth hormone treatment of Prader-Willi syndrome has long-term, positive effects on body composition.	Evaluer les effets à long terme (5 ans) du traitement par GH sur la composition corporelle	Observationnelle Avant/Après GH Niveau 2	10 hommes avec un SPW	Traitement par GH	Composition corporelle	Effets positifs sur la composition corporelle Seuls les patients qui ont une augmentation du poids développent un diabète Message clé : c'est la prise de poids et non le traitement par GH qui induit le diabète

<p>Marzullo P, 2015, Italie {12} Long-term echocardiographic and cardioscintigraphic effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome</p>	<p>Evaluer les effets cardiovasculaires de 4 ans de traitement par GH</p>	<p>Observationnelle Avant/Après GH Niveau 2</p>	<p>9 adultes avec un SPW</p>	<p>Traitement par GH</p>	<p>Composition corporelle Fonction systolique et diastolique</p>	<p>↓ masse grasse viscérale ↓ presque significative masse grasse et masse maigre et masse corporelle sans graisse ↑ masse ventricule gauche sans anomalie franche de la fonction diastolique, Valeurs stables des fractions d'éjection du ventricule gauche et droit. Message clé : effets positifs sur la composition corporelle et la fonction cardiovasculaire</p>
<p>Kuppens R, Pays Bas 2016 {13} Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. 2017 {14} Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial</p>	<p>Evaluer les effets de GH vs placebo sur le statut métabolique et la composition corporelle</p>	<p>RCT Niveau 2</p>	<p>27 jeunes adultes avec un SPW (transition)</p>	<p>Traitement par GH</p>	<p>HGPO, Pression artérielle et profil lipidique Composition corporelle</p>	<p>↑ taux de glycémie et d'insuline à jeun mais dans les normes Pas de changement des taux de glycémie et d'insuline durant l'HGPO Pas de changement de la tension artérielle et du profil lipidique ↓ masse grasse ↑ masse musculaire Message clé : Première étude montrant les effets délétères de l'arrêt de GH après la fin de la croissance et les effets positifs sur la composition corporelle à la reprise du traitement. Cette étude est en faveur de la poursuite du traitement après la fin de la croissance pendant la période de transition</p>
<p>Kuppens R, 2016, Pays Bas {15} Effect of cessation of GH treatment on cognition during transition phase in Prader-Willi syndrome: results of a 2-year crossover GH trial</p>	<p>Evaluer les effets de GH vs placebo sur la cognition de jeunes adultes avec un SPW traités depuis plusieurs années pendant l'enfance et qui ont atteint leur taille adulte</p>	<p>RCT Avant/Après arrêt du traitement par GH Niveau 2</p>	<p>25 jeunes adultes avec un SPW</p>	<p>Traitement par GH</p>	<p>Quotient Intellectuel (QI)</p>	<p>Pas de changement sur le QI total verbal et performance après 1 an de traitement par GH vs placebo Les jeunes adultes avec un QI plus bas perdent plus de points de QI total dans le groupe placebo vs GH. Message clé : L'arrêt de traitement à l'adolescence pourrait être délétère pour les patients avec le QI le plus bas</p>

Donze et al, 2018, Pays Bas {16} Bone mineral density in young adults with Prader-Willi syndrome: A randomized, placebo-controlled, crossover GH trial	Evaluer les effets de GH sur la DMO de jeunes adultes avec un SPW traités par GH qui ont atteint leur taille adulte	RCT Niveau 2	27 jeunes adultes avec SPW	Traitement par GH	DMO Rachis lombaire	La DMO exprimée en déviation standard n'est pas significativement détériorée dans le groupe placebo vs le groupe GH. Message clé : l'arrêt d'un an ne semble pas délétère sur la DMO
Koizumi et al, 2018, Japon {17} Visceral adipose tissue increases shortly after the cessation of GH therapy in adults with Prader-Willi syndrome	Comparer la distribution de masse grasse entre avant, après 6 et 12 mois d'arrêt de traitement par GH à la fin de la croissance	Observationnelle Avant/Après arrêt du traitement par GH Niveau 2	7 jeunes adultes avec un SPW	Arrêt du traitement par GH	Composition corporelle Cholestérol	↑ masse grasse après 6 et 12 mois d'arrêt de traitement par GH (masse grasse viscérale) Pas de changement de la masse musculaire et de la DMO ↑ LDL cholestérol Message clé : la composition corporelle et le métabolisme lipidique se détériore très vite 1 an après l'arrêt du traitement par GH après la fin de la croissance
Donze et al, 2019, Pays Bas {18} Sleep-related breathing disorders in young adults with Prader-Willi syndrome: a placebo-controlled, cross-over GH trial.	Evaluer les effets du traitement par GH vs placebo sur les troubles respiratoires du sommeil chez les jeunes adultes avec un SPW traités par GH qui ont atteint leur taille adulte	RCT Niveau 2	27 jeunes adultes avec un SPW	Traitement par GH	Index d'apnées hypopnées (IAH), index d'apnées obstructives (IAO), index d'apnées centrales (IAC), mesurés lors d'une polysomnographie	Pas de changement des IAH, IAO, IAC entre placebo vs GH Pas de changement des IAH, IAO, IAC après 2 ans de traitement vs début du traitement. Message clé : l'arrêt d'un an de traitement à l'adolescence après la fin de la croissance n'a pas d'effet délétère sur les troubles respiratoires du sommeil

Au vu de ces données positives sur le traitement par GH chez l'adulte après la fin de la croissance et surtout l'absence d'effets délétères du traitement avec au contraire une aggravation de la composition corporelle après l'arrêt du traitement, le conseil scientifique de l'international organisation for Prader-Willi syndrome (IPWSO) a publié une lettre dans Orphanet Journal of Rare Disease {19} pour demander aux autorités d'autoriser le traitement par GH chez l'adulte. Dans cette lettre, les chercheurs attirent l'attention sur l'utilisation mondiale inégale du traitement par l'hormone de croissance, en particulier chez les adultes atteints du SPW, et plaident pour que le traitement par l'hormone de croissance soit autorisé à l'échelle internationale, non seulement pour les enfants, mais aussi pour les adultes atteints du SPW et basé uniquement sur le diagnostic de SPW génétiquement confirmé.

3 Hypogonadisme et traitement par stéroïdes

Les articles sont répartis dans 2 tableaux, un tableau qui décrit les revues systématiques de la littérature publiée très récemment (N=2) et un tableau qui regroupe les études cliniques (N=5).

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature (N=2)

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Noordam C, 2021, Suisse {20} Prader-Willi Syndrome and Hypogonadism: Review Article.	Décrire les connaissances actuelles sur les caractéristiques cliniques, biochimiques, génétiques et histologiques de l'hypogonadisme dans le SPW et son traitement.	Non	Etudes sur hypogonadisme et SPW et résumé du workshop organisé lors du congrès de l'organisation internationale pour le SPW (IPWSO) en 2019	Patients avec un SPW	Développement sexuel : aspects cliniques, biochimiques, histologiques Traitements	L'hypogonadisme est quasi constant dans le SPW, en particulier chez les garçons et doit être traité de façon adéquate. La plupart des données sur le diagnostic et le traitement sont principalement basées sur l'opinion d'experts : - suggestion d'initier un traitement substitutif à un âge et une posologie similaires aux enfants et les adolescents avec hypogonadisme sans SPW. - très peu de contre-indications absolues au traitement substitutif - les cas rapportés de comportements agressifs sont fondés sur des reports anecdotiques ; la maturation normale et la recherche de l'autonomie pendant la puberté ne doivent pas être confondues avec l'agressivité. Besoin de plus d'études sur les effets du traitement sur la masse musculaire, la masse osseuse et les changements comportementaux pour établir la meilleure stratégie possible pour le diagnostic et le traitement de l'hypogonadisme dans le SPW.
Napolitano L, 2021, Italie {21} Hypogonadism in Patients with Prader Willi	Résumer et étudier les causes et les thérapies possibles de l'hypogonadisme dans le SPW	Non	Non	Patients avec un SPW	Non	La physiopathologie de l'hypogonadisme dans le SPW est probablement multifactorielle et encore à éclaircir. L'objectif principal est de mettre en

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Syndrome: A Narrative Review.						<p>place un traitement substitutif par testostérone chez les garçons et par oestrogènes chez les filles.</p> <p>Bénéfices évidents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - amélioration de la qualité de vie - amélioration de la densité osseuse et de la masse musculaire - développement des caractères sexuels secondaires <p>Questionnements discutés</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ agressivité chez les garçons ? - utilité chez la fille avec activité hormonale préservée ? <p>Message clé : traitement substitutif à proposer du fait des bénéfices et besoin d'études complémentaires pour clarifier le mécanisme, élucider le rôle des différents gènes de la région chromosomique SPW dans la physiopathologie et définir une approche thérapeutique plus standardisée</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Siemensma E, 2012, Pays Bas {22} Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study	Evaluation longitudinale de la fonction gonadique chez les filles avec un SPW	Etude descriptive Niveau 4	61 filles avec SPW âgées de 6 mois à 17 ans	Evaluation de la fonction gonadique	Taux sériques d'AMH, FSH, LH, oestradiol et inhibine A et B	<p>Taux d'AMH dans les normes</p> <p>A partir de 10 ans, ↑ FSH et LH au dessus du 5eme percentile.</p> <p>Taux d'estradiol et inhibine B dans la partie inférieure des normes dans la plupart des cas et taux d'inhibine A faibles mais détectables dans la moitié des cas.</p> <p>Age médian de la puberté comparable</p> <p>↑ âge médian pour atteindre le stade Tanner P3 and P4</p>

Tableau 3. Etudes cliniques (N=5)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>Pas d'hypogonadisme hypogonadotrope classique</p> <p>Maturation des follicules et développement pubertaire altéré. Du fait de ces anomalies partielles l'ovulation et la grossesse ne peuvent être exclues chez les filles avec SPW.</p> <p>Message clé les filles n'ont pas d'hypogonadisme central classique et la possibilité de grossesse existe.</p>
Siemensma E, 2012, The Netherlands {23} Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormones	Evaluer au cours du temps la fonction gonadique des garçons avec SPW et l'effet du traitement par GH	Etude descriptive Niveau 4	68 garçons avec SPW (entre 6 mois et 10 ans)	Evaluation de la fonction gonadique	Taux d'inhibine B, FSH, LH, et testostérone	<ul style="list-style-type: none"> - taux d'inhibine B normaux entre 6 mois et 10 ans - après le début de la puberté, ↓ inhibine B et ↑ FSH - ↑ testostérone mais reste en dessous du 5eme percentile - ↑ LH mais en dessous du 95eme percentile - pas d'effet de GH sur les taux d'inhibine B <p>La majorité des garçons ont un défaut testiculaire primaire qui se révèle à la puberté.</p> <p>Message clé : L'hypogonadisme hypogonadotrope existe et ne semble pas être la principale cause de l'hypogonadisme chez les garçons qui est plutôt d'origine testiculaire</p>
Kido Y, 2013, Japan {24} Testosterone replacement therapy to improve secondary sexual characteristics and body composition without adverse behavioral problems in adult male patients with Prader-Willi syndrome: an observational study.	Evaluer les effets du traitement substitutif par testostérone sur les caractères sexuels secondaires, la composition corporelle et le comportement	Etude descriptive, prospective Niveau 4	22 garçons (plus de 16 ans) avec un SPW	Traitement substitutif par testostérone	Caractères sexuels secondaires, composition corporelle et troubles du comportement	<ul style="list-style-type: none"> ↑ poils pubiens chez 16/22 patients ↓ masse grasse ↑ DMO ↑ masse musculaire <p>Pas de changement sur le comportement agressif</p> <p>Pas de troubles du comportement</p> <p>Le traitement avec 125 mg de testostérone par mois est un traitement bien toléré et utile pour les hommes avec SPW</p>

Tableau 3. Etudes cliniques (N=5)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Message clé : le traitement par testostérone à la dose de 125 mg est bénéfique et n'entraîne pas d'augmentation de l'agressivité.
Eldar-Geva T, 2013, Israel {25} Management of hypogonadism in adolescent girls and adult women with Prader-Willi syndrome	Description de leur expérience dans l'évaluation et le traitement de l'hypogonadisme	Etude descriptive rétrospective Niveau 4	20 filles (plus de 16 ans) avec un SPW	Evaluation et traitement de l'hypogonadisme	Examen physique général et gynécologique, évaluation de la puberté, IMC, échographies DMO et profil hormonal (Taux FSH, LH, inhibine B, oestradiol, prolactine, TSH)	<p>Identification des marqueurs pertinents pour l'évaluation de l'hypogonadisme chez les filles avec un SPW :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FSH et inhibine B (inhibine B basse= infertilité) - cycles menstruels (oligo/amenorrhée ou règles irrégulières) - échographie pelvienne (épaisseur endométriale, anomalies ovariennes/utérines) - IMC - DMO - attitude du patient /famille <p>Recommandations : le traitement hormonal substitutif dans le SPW doit être adapté individuellement en fonction du développement pubertaire, des taux hormonaux, de la DMO et des besoins affectifs et sociaux des jeunes filles et femmes avec SPW</p> <p>Message clé : Cf recommandations ci-dessus et intérêt de doser l'inhibine pour évaluer le potentiel risque de grossesse</p>
Hirsch HJ, 2015, Israel {26} Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade	Déterminer à quel âge l'hypogonadisme hypothalamique ou du à un défaut gonadique primaire s'installe chez les hommes et femmes avec SPW	Etude de cohorte Niveau 2	106 patients avec un SPW Age 1 mois-37 ans	Evaluation de l'hypogonadisme	Taux de LH, FSH, testostérone, AMH, Inhibine B, oestradiol	<p>Garçons:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ LH dans 30% - ↑ FSH dans 60% - ↓ testostérone dans 100% - AMH normale - Inhibine B normale chez la plupart des hommes adultes <p>Filles:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oestradiol détectable dans 53% - taux indétectables ou bas d'Inhibine

Tableau 3. Etudes cliniques (N=5)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>B chez toutes les filles</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ age apparition des règles <p>Les profils hormonaux sont plus hétérogènes chez les filles que chez les garçons</p> <ul style="list-style-type: none"> - le traitement substitutif par androgènes est indiqué chez la plupart des garçons dans la mi-adolescence - chez les filles, le traitement substitutif doit être adapté individuellement et une contraception doit être envisagée chez les filles potentiellement fertiles.

4 Diabète

Les articles sont présentés dans un tableau qui regroupe les revues systématiques de la littérature (N=1) et un tableau qui regroupe les études cliniques (N=8).

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature (N=1)

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Crino, 2020, Italie {27} Update on Diabetes Mellitus and Glucose Metabolism Alterations in Prader-Willi Syndrome.	Faire un résumé de l'état actuel des connaissances sur le diabète de type 2 (DT2M) et les altérations du métabolisme glucidique dans le SPW	Non	Non	Patients avec un SPW, enfants et adultes	- DT2M - altérations du métabolisme glucidique	- La prévalence du DT2M est de 10-25% chez les patients avec SPW, la plupart du temps chez les adultes. - L'obésité sévère est un facteur de risque important pour le développement du DT2M. - Hypoinsulinémie relative fréquemment observée, sans insulino-résistance en dépit de l'obésité sévère - La majorité des sujets avec DT2M sont asymptomatiques et les complications peu fréquentes. - Le traitement à long terme par GH n'altère pas le métabolisme glucidique à tous les âges en l'absence de prise de poids. Message clé : Les interventions précoces pour prévenir l'apparition de l'obésité et la surveillance régulière de la glycémie sont recommandées dans le SPW

Tableau 3. Etudes cliniques (N=8)

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Coupage, 2013, France {7} Growth hormone therapy for children and adolescents with Prader-Willi syndrome is associated with	Comparer la composition corporelle et le statut métabolique des adultes avec un SPW en fonction du traitement par GH	Observationnelle GH vs sans GH Niveau 2	64 adultes avec un SPW	Traitement GH	Composition corporelle, IMC, statut métabolique	↓ IMC, % MG dans le groupe traité ↓ insulino-résistance et du HOMA-IR chez les sujets sans diabète dans le groupe traité ↓ HbA1c dans le groupe traité Profil lipidique identique entre les 2

Tableau 3. Etudes cliniques (N=8)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
improved body composition and metabolic status in adulthood.	dans l'enfance/adolescence					groupes. Message clé: le traitement par GH dans l'enfance et l'adolescence est associé à une diminution de l'IMC, à une amélioration de la composition corporelle et à un meilleur statut métabolique en particulier meilleure sensibilité à l'insuline et meilleur équilibre glycémique, plusieurs années après l'arrêt du traitement.
Miller, 2014, USA {28} Effects of metformin in children and adolescents with Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity: a pilot study.	Evaluer les bénéfices du traitement par Metformine chez les enfants avec un SPW ou obésité d'apparition précoce, à risqué de DT2M	Etude pilote en ouvert Niveau 4	21 enfants avec un SPW et 6 enfants avec une obésité d'apparition précoce	Metformine	HGPO Questionnaire d'hyperphagie	Amélioration du stress, anxiété, capacité à être détourné de l'obsession pour la nourriture dans les 2 groupes ↑ glycémie 2h post ingestion de glucose et ↑ insuline à jeun chez répondeurs à la metformine dans le groupe SPW Sentiment de satiété rapporté par les parents de 5/13 individus avec SPW et 5/6 dans l'obésité d'apparition précoce sous traitement
Jorgensen AP, 2014, Denmark {9} Glucose homeostasis in adults with Prader-Willi syndrome during treatment with growth hormone: results from a 12-month prospective study.	Evaluer les effets de 12 mois de traitement par GH sur la composition corporelle, le métabolisme glucidique en lien avec l'IMC	Observationnelle Avant/Après GH Niveau 2	39 adultes avec un SPW	Traitement GH	Composition corporelle Métabolisme glucidique IMC	Avant GH : HOMA-IR + élevé chez patients avec IMC > 30 kg/m2 Après GH : ↑ glycémie à jeun, glycémie 2h post ingestion, ↑HOMA-IR et masse musculaire et ↓ masse grasse Pas de différence sur le HOMA-IR après catégorisation selon l'IMC après 12 mois de traitement par GH Message clé : Traitement par GH pendant 12 mois a entraîné une augmentation du HOMA-IR, indépendamment de l'IMC, confirmant que le contrôle de l'HbA1c est crucial lors du traitement par GH.
Laurier, 2015, France {29} Medical, psychological and social features in a large cohort of adults with	Description des caractéristiques médicales, psychologiques et sociales d'une cohorte de patients	Descriptive Niveau 4	154 adultes avec SPW	Non	Non	DT2M : 25,3% les patients diabétiques sont tous obèses Antidiabétiques oraux: 24,7% GLP-1 : 5,2% Insuline : 9,1% (plus fréquent chez les non déléition 19% vs 4% chez les

Tableau 3. Etudes cliniques (N=8)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Prader-Willi syndrome: experience from a dedicated centre in France	adultes avec un SPW suivis dans un centre spécialisé					délétions) Message clé : première étude qui donne la prévalence du DT2M chez l'adulte avec un SPW sur une grande cohorte
Fintini, 2016, Italie {30} Disorders of glucose metabolism in Prader-Willi syndrome: Results of a multicenter Italian cohort study.	Evaluer la prevalence des anomalies du métabolisme glucidique chez des patients avec un SPW en fonction de l'âge, du sexe, du genotype et du traitement par GH	Etude rétrospective Niveau 4	Etude multicentrique avec 274 patients avec SPW de 8 à 50 ans	Non	Anomalies du métabolisme glucidique DT2M	- Anomalies du métabolisme glucidique : 24,4% des patients (0,7% glycémie à jeun, 10,2% intolérance au glucose, 13,5% DT2M). Prévalence corrélée à l'âge, à l'IMC, HOMA-IR Message clé: forte prévalence des anomalies du métabolisme glucidique dans le SPW, plus fréquemment retrouvées chez les adultes obèses
Yang, 2017, Corée du Sud {31} Prevalence and risk factors for type 2 diabetes mellitus with Prader-Willi syndrome: a single center experience	Identifier la prevalence et les facteurs de risque associés au DT2M chez les patients SPW en Corée	Etude rétrospective Niveau 4	211 patients avec SPW (84 patients âgés de plus de 10 ans)	Non	Occurrence du DT2M et facteurs de risque	- DT2M : 34,5 % (29 patients/84), âge moyen 15,9 ± 3,6 ans, 79% sont obèses - Chez les > 18 ans : obésité, HOMA-IR, facteurs prédictifs du DT2M - Valeurs seuils du HOMA-IR >2,7 et de l'IMC >28,49 kg/m2. Sur les 29 patients avec DT2M : 7 ont plus de 1 complication vasculaire avec une rétinopathie non proliférative dans 6/7 des cas. L'âge et le HOMA-IR sont positivement corrélés avec les complications vasculaires
Candler, 2020, UK {32} Improvement in glycaemic parameters using SGLT-2 inhibitor and GLP-1 agonist in combination in an adolescent with diabetes mellitus and Prader-Willi syndrome: a case report	Présentation d'un cas clinique d'une fille prépubère avec un SPW qui a développé un DT2M et qui a été traitée par agoniste du GLP-1 et inhibiteur du SGLT-2	Cas clinique Niveau 4	Fille 12 ans avec un SPW	Traitement analogue du GLP-1 et inhibiteur du SGLT-2	Evolution du diabète	A 12 ans: surpoids, polydipsie, polyurie et vulvovaginite. Diagnostic de DT2M Traitée initialement par insuline. Arrêt GH devant découverte d'insulinorésistance. Début traitement Metformine. Après arrêt GH, fatigue, ralentissement de la croissance et prise de poids. Association Metformine et différentes insulines : pas d'amélioration de la glycémie. Association Liraglutide (analogue GLP-1) et Metformine : pas

Tableau 3. Etudes cliniques (N=8)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>d'amélioration de la glycémie et du poids</p> <p>Association Liraglutide et Empaglifozine (inhibiteur SGLT-2) : bien toléré et normalisation rapide de la glycémie et amélioration de l'HbA1c persistant 6 mois après le début du traitement</p> <p>Message clé :</p> <p>Les nouveaux traitements pour le DT2M (analogues GLP-1 ou inhibiteurs SGLT-2) sont des nouvelles options thérapeutiques pour les patients chez qui les traitements conventionnels sont inefficaces avec une surveillance précise de la glycosurie par une équipe spécialisée.</p>
Sano, 2020, Japan {33} Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor with glucagon-like peptide-1 receptor agonist for the glycemic control of a patient with Prader-Willi syndrome: a case report.	Présenter le cas clinique d'un patient de 20 ans avec un SPW dont le contrôle glycémique a été significativement amélioré suite à une thérapie combinée associant inhibiteur du SGLT2 et analogue du GLP-1	Cas clinique Niveau 4	Patiente âgée de 20 ans avec SPW	Traitement par analogue du GLP-1 et inhibiteur du SGLT-2	Evolution du diabète	<p>Diabète diagnostiqué à 14 ans; HbA1c à 7,1%</p> <p>Introduction Metformine et inhibiteur (DPP)-4 administré à 15 ans. HbA1c maintenue autour de 7% mais progressivement augmentée après avoir fini sa scolarité où alimentation et activité physique étaient surveillées</p> <p>Inhibiteur d'alpha-glucosidase a été administré mais pas très efficace.</p> <p>A 19 ans : degré obésité inchangé mais HbA1c à 10,2%</p> <p>Données suggérant une augmentation de la résistance à l'insuline mais pas d'insulinopénie.</p> <p>Inhibiteur (DPP)-4 remplacé par liraglutide (analogue du GLP-1) : pas d'amélioration du poids mais ↓ HbA1c (8,8% après 4 mois).</p> <p>Introduction de l'inhibiteur du SGLT2, à l'âge de 20 ans et 9 mois : ↓marquée du poids et de HbA1c (perte de poids d'environ 5,5 kg dans les 5 mois</p>

Tableau 3. Etudes cliniques (N=8)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>suyvants et amélioration de HbA1c à 7,2%) Pas de cétonurie observée. Pas de signe de rétinopathie diabétique, microalbuminurie ou hypertension.</p> <p>Les inhibiteurs du SGLT-2 avec ou sans agonistes du récepteur GLP-1 peuvent être une approche appropriée pour traiter les patients diabétiques atteints de SPW, en particulier les jeunes patients dont les capacités de sécrétion d'insuline pancréatique sont encore relativement fortes. D'autres études de cas sont nécessaires pour mieux évaluer les bénéfices et risques de l'administration de ces médicaments dans la gestion du diabète chez les patients SPW</p>

5 Déficit corticotrope

Les articles sont présentés dans un tableau qui regroupe les revues systématiques de la littérature (N=2) et un tableau qui regroupe les études cliniques (N=9).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Edgar, 2016 Royaume-Uni {34} Pituitary-Adrenal Axis in Prader-Willi Syndrome	Revue de la littérature pour étudier la prévalence et l'importance de l'insuffisance surrénalienne chez les adultes et enfants avec un SPW	oui	non	Enfants et adultes avec un SPW	Insuffisance surrénalienne	<ul style="list-style-type: none"> - discordances sur la prévalence et les méthodes de diagnostic entre les études dans le SPW - la possibilité que les décès prématurés souvent secondaires à des infections respiratoires soient dûs à une réponse insuffisante du taux de cortisol a été étudiée avec quelques preuves confirmant l'insuffisance surrénalienne dans le SPW - la plupart des études confirment que l'insuffisance surrénalienne est présente dans le SPW. Une étude ne retrouve de dysfonction de l'axe corticotrope chez les adultes. <p>Conclusion: quelques patients avec SPW présentent une insuffisance surrénalienne. Besoin d'études supplémentaires pour optimiser un éventuel traitement et prévenir les décès prématurés.</p> <p>Message clé : l'insuffisance surrénalienne est rare mais doit être diagnostiquée car potentiellement à l'origine de décès.</p>
Tauber et Hoybye, 2021, France et Suède {35} Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction	Approcher le SPW comme un modèle de dysfonction hypothalamique et apporter une description complète des connaissances accumulées sur la génétique, la physiopathologie et les approches thérapeutiques de cette maladie rare	oui	oui	Enfants et adultes avec un SPW	non	<ul style="list-style-type: none"> - 1ere étude sur l'insuffisance surrénalienne en 2008 montrant une réponse insuffisante au test à la metopirone dans 60% des enfants avec SPW (15/25). - Les études suivantes qui ont utilisé d'autres tests rapportent une prévalence beaucoup plus faible entre 0 et 14%. Le seuil choisi par la première étude est discutable - L'hypocortisolémie cliniquement significative est rare dans le SPW et la supplémentation par hydrocortisone pas utile en l'absence de signes

						cliniques et de confirmation d'une insuffisance corticotrope.
--	--	--	--	--	--	---

Tableau 3. Etudes cliniques (N=9)

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Corrias, 2012, Italie {36} Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome	Etudier et caractériser la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien chez les patients pédiatriques avec SPW et décrire les caractéristiques cliniques et moléculaires associées	Descriptive Niveau 4	84 enfants avec un SPW (35 filles / 49 garçons) Âge moyen : 7,7±5,0 ans (0,8 à 17,9 ans)	Tous les patients: test au synacthène faible dose: 1 µg Patients avec une réponse en pic de cortisol ≤500 nM retestés par un test standard (250 µg ACTH test) ou par un nouveau test au synacthène faible	dosages de cortisol et ACTH le matin après le test au synacthène	- réponse pathologique chez 12 patients (14,3%) avec des taux de base et sous stimulation bas - IMC corrélé négativement avec taux de base et pic de cortisol - pic de cortisol ∇ chez les délétions vs disomie uniparentale maternelle (DUPm) - Analyse par régression multiple: taux de base, âge et DUPm sont des facteurs prédictifs du pic. - selon le test au synacthène (dose standard 250 µg) 4/12 patients (4,8%) ont une insuffisance corticotrope. Message clé : Bien que rare l'insuffisance corticotrope est présente dans le SPW.

<p>Barbara, 2012, USA</p> <p>{37} Intraoperative Adrenal Insufficiency in a Patient with Prader-Willi Syndrome</p>	<p>Description d'un cas d'insuffisance surrénalienne chez un patient avec SPW ayant subi une chirurgie rachidienne qui a entraîné une hypotension peropératoire persistante ayant nécessité un traitement par glucocorticoïdes.</p>	<p>Cas Clinique Niveau 4</p>	<p>Garçon de 16 ans avec un SPW</p>	<p>Chirurgie rachidienne</p>	<p>Non</p>	<p>Poids : 109 kg (IMC: 41 kg/m²) Cyphoscoliose, hypogonadisme, apnées du sommeil résolues après amygdalectomie /adénoïdectomie. Pas de traitement avant la chirurgie. Evaluation préopératoire de la fonction pulmonaire: légère obstruction. Traitement par 100 mg d'hydrocortisone lors de l'induction anesthésique. Le patient n'avait pas de signes cliniques et n'avait pas eu de diagnostic d'insuffisance corticotrope. Pendant les 7 heures d'intervention, le patient a présenté une hypotension persistante. Devant cette hypotension persistante malgré une réanimation hypovolémique et de multiples vasopresseurs, une supplémentation de glucocorticoïdes a été débutée (50 mg d'hydrocortisone en IV) 9 heures après le début de la chirurgie. Résolution rapide de l'hypotension dans la 10eme heure. En post-opératoire le patient est resté intubé et a été transféré en soins intensifs. Retour au domicile après 8 jours. Conclusion: Ce cas illustre l'importance de la compréhension globale du SPW et montre qu'une possible insuffisance corticotrope peut conduire à une sévère hypotension lors de périodes de stress majeur comme une chirurgie. L'utilisation de glucocorticoïdes devrait être envisagée en prophylaxie ou en tout cas être proposée en cas d'apparition d'hypotension réfractaire ou d'autres signes d'insuffisance corticotrope. Message clé : savoir qu'un déficit corticotrope peut être présent et réinvestiguer cette possibilité avant une intervention lourde</p>
--	---	------------------------------	-------------------------------------	------------------------------	------------	--

<p>Grugni, 2013, Italie</p> <p>{38} Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi syndrome</p>	<p>Evaluer l'insuffisance corticotrope centrale chez les adultes avec un SPW en utilisant le test au synacthène à faible dose</p>		<p>53 adultes avec un SPW (33 femmes et 20 hommes) âgés de 18 à 45,2 ans</p>	<p>Administration d'1 µg de synacthène</p> <p>Patients déficients retestés par un test au synacthène à forte dose ou un test répété à faible dose</p>	<p>Taux de base et pic de cortisol et ACTH</p> <p>Valeur normale du pic de cortisol ≥500 nmol/l</p>	<p>- 8 patients (15%) ont un pic de cortisol faible avec un taux de base faible comparés à des patients « répondeurs »</p> <p>- 7 des 8 patients ont été retestés et 4 (7,5%) ont une réponse basse confirmée</p> <p>- les taux de base et le pic de cortisol sont positivement corrélés chez les femmes.</p> <p>- seul le sexe féminin et le taux de base sont des facteurs prédictifs du pic de cortisol.</p> <p>Conclusion : bien que le déficit corticotrope fasse partie du phénotype adulte, la prévalence est plus faible que celles rapportées précédemment.</p> <p>Message clé : Il est conseillé d'évaluer systématiquement l'existence d'un déficit corticotrope chez les patients avec SPW.</p>
<p>Beauloye, 2015, Belgique</p> <p>{39} Evaluation of the hypothalamic-pituitaryadrenal axis and its relationship with central respiratory dysfunction in children with Prader-Willi syndrome</p>	<p>Evaluer l'insuffisance corticotrope centrale et les relations avec les troubles respiratoires liés au sommeil chez les enfants avec SPW</p>	<p>Étude retrospective Niveau 4</p>	<p>20 enfants avec SPW comparés à 33 enfants (contrôles) sans déficit en GH</p>	<p>test de tolérance à l'insuline (ITT) ou un test au glucagon</p> <p>polysomnographie réalisée chez 11 enfants avec SPW</p>	<p>Pic de cortisol et augmentation du taux</p> <p>Corrélation entre les troubles du sommeil et la production de cortisol chez les 11 patients avec polysomnographie</p>	<p>- SPW: taux de cortisol corrélé inversement avec l'âge, corrélation présente mais non significative entre l'âge et le delta de cortisol.</p> <p>- Corrélations similaires chez les contrôles</p> <p>- insuffisance corticotrope détectée par le test ITT chez 1/20 SPW (5 %),</p> <p>- 4/11 patients ont un index d'apnées centrales élevé mais ils ont tous des taux de cortisol normaux.</p> <p>- pas de corrélation entre le pic ou l'augmentation de cortisol et l'index d'apnées centrales ou les autres paramètres de la polysomnographie.</p> <p>Conclusion: l'insuffisance corticotrope évaluée par l'ITT est rare chez les enfants avec SPW. Pas de mise en évidence de lien entre le déficit corticotrope et la dysrégulation respiratoire centrale.</p> <p>Message clé : Le test ITT permet d'évaluer la présence de déficit corticotrope chez l'enfant</p>

<p>Paepegaey, 2018 France</p> <p>{40} Impact of transitional care on endocrine and anthropometric parameters in Prader-Willi syndrome.</p>	<p>Comparer la prise en charge endocrinienne et les paramètres anthropométriques et métaboliques chez les patients avec un SPW ayant bénéficié ou pas d'une transition adolescents jeunes adultes</p>	<p>Étude retrospective Niveau 4</p>	<p>95 adultes avec un SPW répartis en 2 groupes : "transition" (n=31) et "sans transition" (n=64)</p>		<p>Paramètres anthropométriques, endocriniens, métaboliques et psychiatriques</p>	<p>- 36/95 patients (37,9%) ont une évaluation qui ne retrouve pas de déficit corticotrope (cortisol de base souvent mesuré) - insuffisance corticotrope retrouvée chez 3/36 (8,3%) Conclusion: le déficit corticotrope devrait être recherché systématiquement chez tous les patients avec SPW au moment du test de stimulation de GH en utilisant un test à l'insuline car les signes cliniques sont non spécifiques et les conséquences d'une crise aigue peuvent être sévères.</p>
<p>Oto, 2018, Japon</p> <p>{41} Delayed peak response of cortisol to insulin tolerance test in patients with Prader-Willi syndrome</p>	<p>Explorer l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans le SPW</p>	<p>Étude descriptive Niveau 4</p>	<p>36 patients avec un SPW (24 garçons / 12 filles) âgés de 7 mois à 12 ans Comparés à 37 enfants (contrôles) en bonne santé évalués pour leur petite taille</p>	<p>Test de tolérance à l'insuline le matin</p>	<p>Taux de cortisol et d'ACTH lors du test de stimulation à l'insuline</p>	<p>- Taux de base et pic de cortisol normaux mais la réponse à la stimulation est retardée (120 min après injection vs 60 min chez les contrôles) chez la plupart des patients avec SPW (64%). Conclusion: bien que le mécanisme soit inexpliqué, le retard de production de cortisol lors du test de stimulation peut signifier l'existence d'une anomalie centrale dans la régulation de l'axe corticotrope Message clé : il existe un retard de réponse à la stimulation mais les pics sont normaux. La question est de savoir si cela pourrait avoir des conséquences cliniques</p>
<p>Obrynba, 2018, USA</p> <p>{42} No central adrenal insufficiency found in patients with Prader-Willi syndrome with an overnight metyrapone test</p>	<p>Examiner la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la présence d'insuffisance corticotrope chez les patients avec SPW.</p>	<p>Étude descriptive Niveau 4</p>	<p>21 patients avec un SPW âgés de 4 à 53 ans</p>	<p>Test de stimulation faible dose (1 µg/m², maximum 1 µg) suivi par un test metopirone sur la nuit (Metopirone 30 mg/kg, maximum 3 g)</p>	<p>Taux de cortisol, 11-deoxycortisol (11-DOC) et ACTH à 08h.</p>	<p>- 20 patients ont des taux 11-DOC normaux pendant l'évaluation sur la nuit ne montrant pas une insuffisance corticotrope. - 1 patient a un résultat peu concluant - 6/21 (29%) patients ont des pics de cortisol anormaux (bas) lors du test de stimulation. Conclusion: pas d'évidence de déficit corticotrope avec le test sur la nuit mais 29% des patients ont une réponse anormale sous metopirone. Ceci suggère que le test de stimulation donne de faux résultats positifs chez les patients avec SPW et qu'il faut privilégier le test sur la nuit. Message clé : proposition de dosage nocturne qui semble mieux refléter la physiologie que le test de stimulation</p>

<p>Rosenberg, 2020 Pays-Bas, Italie, France, Australie, Espagne, Suède et Royaume-Uni</p> <p>{43} Central Adrenal Insufficiency Is Rare in Adults With Prader-Willi Syndrome.</p>	<p>Evaluer la prévalence de l'insuffisance corticotrope dans une grande cohorte internationale d'adultes avec SPW afin de prévenir à la fois le sur-traitement et le sous-traitement par hydrocortisone</p>	<p>Étude descriptive Niveau 4</p>	<p>82 adultes avec un SPW et analyse de 645 dossiers médicaux de chirurgie</p>	<p>Metopirone test (n=46) ou test à l'insuline (n=36)</p>	<p>Taux de ACTH, cortisol, 11-DOC</p>	<p>- déficit corticotrope exclu chez 81 des 82 patients explorés. - parmi les 645 dossiers médicaux analysés, 200 ont eu une chirurgie sans traitement par hydrocortisone en préopératoire : aucun n'a présenté de signes d'hypocortisolémie Conclusion : le déficit corticotrope est rare chez les adultes avec SPW. Message clé : Pour éviter un sur-traitement par hydrocortisone, les auteurs déconseillent l'administration systématique d'hydrocortisone en cas de stress psychologique, de maladie ou d'intervention chirurgicale chez les adultes atteints de SPW. Pour les patients avec des signes cliniques significatifs d'hypocortisolémie (apathie, évanouissement, hypotension lors d'infections aiguës ou d'événements stressants) il est recommandé d'évaluer le déficit corticotrope et d'administrer de l'hydrocortisone seulement en cas de déficit avéré.</p>
<p>Shukur, 2020 Suède et Pays-Bas</p> <p>{44} Hair cortisol-a method to detect chronic cortisol levels in patients with Prader-Willi syndrome</p>	<p>Evaluer les niveaux de cortisol à long terme dans le SPW en mesurant le cortisol capillaire</p>	<p>Étude descriptive Niveau 4</p>	<p>29 adultes avec SPW (15 H / 14 F) âge médian:29 ans IMC médian:27kg/m² Comparaison avec 105 contrôles appariés pour le sexe et l'âge</p>		<p>Cortisol capillaire</p> <p>Questionnaires pour recueillir les caractères auxologiques, les traitements et le niveau de stress</p>	<p>- grande variabilité du cortisol capillaire chez les patients avec un SPW, - ↗ cortisol capillaire chez SPW vs contrôles, même après ajustement sur l'IMC et le stress - cortisol capillaire ↗ avec l'IMC et le stress rapporté Conclusion : les taux élevés de cortisol chez les patients avec SPW suggèrent une réponse adaptée au stress chronique. Message clé : Le cortisol capillaire a des applications prometteuses dans le contexte du SPW</p>

6 Dysphagie, troubles gastrointestinaux et grattage rectal

Les articles sont présentés dans un tableau qui regroupe les études cliniques (N=7).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kuhlmann, 2014, Danemark {45} A descriptive study of colorectal function in adults with Prader-Willi Syndrome: high prevalence of constipation	Description de la fonction colorectale dans le SPW	Etude comparative Niveau 2	21 patients avec SPW (14 filles) âgés de 17 à 47 ans (âge médian 32 ans) comparés à des contrôles sains	Questionnaires, échographie abdominale Radiographie	Critère de constipation Rome III Diamètre rectal Temps de transit gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> - constipation chez 8/20 (40%) évalué par critère Rome III - sensation de défécation obstruée chez 8/19 (42%), - <3 défécation/semaine chez 8/17, (47%) - besoin de forcer pendant la défécation chez 7/19 (37%) - selles grumeleuses ou dures chez 6/19 (32%) - diamètre rectal identique chez SPW et contrôles - 13/20 SPW (65%) ont une masse fécale dans le rectum vs 3/25 chez contrôles - temps de transit gastrointestinal non différent entre SPW et contrôles mais 5/21 SPW (24%) ont un temps de transit >3jours vs aucun contrôle. <p>Message clé: Constipation très fréquente dans le groupe SPW. Les patients avec SPW ont une prévalence augmentée de temps de transit gastrointestinal augmenté et de selles palpables au toucher rectal.</p>
Corral, 2015, USA {46} Biofeedback therapy for chronic constipation in a patient with Prader-Willi syndrome	Description cas clinique	Cas Clinique Niveau 4	Fille SPW de 16 ans avec douleurs rectales, constipation depuis 2 ans malgré de nombreux traitements et lavements hebdomadaires	Manométrie anorectale Electromyographie	Non	<p>Incontinence fécale passive. Relachement anormal des muscles des sphincters puborectaux et externes lors des poussées suggérant une défécation dyssynergique et une hypersensibilité rectale.</p> <p>La relaxation du muscle puborectal s'est nettement améliorée après trois séances de biofeedback.</p> <p>Arrêt des laxatifs et maintien du</p>

Tableau 3. Etudes Cliniques (N=7)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						linacotide uniquement. Message clé: La défécation dyssynergique peut être fréquente dans le SPW. Dans certains cas il est recommandé de réaliser une manométrie ano-rectale pour identifier le dysfonctionnement neuromusculaire et de procéder à une thérapie par biofeedback pour limiter l'usage des laxatifs et en fonction de la déficience intellectuelle
Gross, 2016, USA {47} Subclinical dysphagia in persons with Prader-Willi syndrome	Déterminer si les patients avec un SPW présentent des troubles de la déglutition.	Etude descriptive Niveau 2	30 patients avec SPW (de 5 à 35 ans)	Vidéo fluoroscopie de déglutition	Présence de fausses routes Temps de transition entre stade oral et stade pharyngé Présence de résidus pharyngés	- A la vidéo fluoroscopie, malgré l'absence de plaintes cliniques on retrouve des anomalies très fréquentes voire constantes avec augmentation du temps de transfert oropharyngé, des résidus pharyngés chez 67% des patients pour le liquide et chez 97% des patients pour le solide, des stases oesophagiennes dans 100% des cas. Il existe peu d'inhalation mais il peut s'agir d'un défaut de la méthodologie employée L'association de cette dysphagie à une prise alimentaire rapide peut expliquer le risque augmenté de fausse route et d'étouffement chez les patients avec SPW. Message clé : la dysphagie est quasi constante malgré l'absence ou la pauvreté des signes cliniques (dysphagie subclinique). La radioscopie de déglutition doit être faite de façon systématique à tout âge et en particulier s'il existe des signes cliniques tels que merycisme, régurgitations, fausses routes ou infections pulmonaires
Salehi, 2017, USA {48} Silent aspiration in infants with Prader-Willi	Evaluer les troubles de la déglutition chez les	Etude descriptive retrospective Niveau 2	10 enfants avec SPW âgés de 3 semaines à 29 mois	23 Vidéo fluoroscopies de déglutition	Anomalies de la déglutition (résidus pharyngés,	Revue de 29 examens réalisés dont 7 enfants avec plusieurs examens (de 2 à 6)

Tableau 3. Etudes Cliniques (N=7)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
syndrome identified by videofluoroscopic swallow study.	enfants avec un SPW.				fausse route)	<ul style="list-style-type: none"> - résidus pharyngés chez 71% - fausses routes chez 87% - Toutes les inhalations détectées à la radioscopie sont silencieuses. La radioscopie de déglutition a confirmé les anomalies cliniques suspectées ; c'est un outil très utile pour rechercher les fausses routes silencieuses dont la gravité peut ne pas avoir été identifiée lors de l'observation clinique. <p>Message clé : nécessité de réaliser une radioscopie et d'une évaluation multidisciplinaire de la déglutition</p> <p>Sans cet examen le diagnostic correct des troubles de la déglutition est sous évalué dans cette population</p>
Tauber, 2017, France {49} The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader-Willi Syndrome	Evaluer les troubles de la déglutition avant/après traitement par ocytocine	Etude descriptive Niveau 2	18 nourrissons avec un SPW de 1 à 6 mois	Vidéo-fluoroscopie de déglutition	Score de radioscopie avant/après traitement par ocytocine	<ul style="list-style-type: none"> - Avant traitement 81% des nourrissons présentent des stases pharyngées qui peuvent entraîner des fausses routes. Après traitement seulement 12% - ↓ score total de radioscopie après traitement par ocytocine et donc amélioration des troubles.

<p>Salehi, 2018, USA</p> <p>{50} Rectal Picking Masquerading as Inflammatory Bowel Disease in Prader-Willi Syndrome</p>	<p>Description de cas cliniques de grattage rectal et revue de la littérature des cas cliniques.</p>	<p>Cas Clinique Niveau 4</p>	<p>9 patients âgés de 12 à 17 ans</p>	<p>non</p>	<p>non</p>	<p>- Grattage rectal sévère entraînant des saignements et des ulcérations rectales</p> <p>- Important de différencier le grattage rectal des troubles intestinaux pouvant entraîner des saignements</p> <p>Le grattage anal peut être sévère dans le SPW avec des conséquences importantes sur la morbidité et la qualité de vie. Ce comportement d'automutilation peut entraîner des lésions étendues de la muqueuse colorectale, des dommages du sphincter anal et des saignements rectaux</p> <p>Message clé : Il est important d'identifier ces cas pour éviter l'utilisation d'investigations et de traitements inutiles et pour apporter une prise en charge comportementale adaptée.</p>
---	--	------------------------------	---------------------------------------	------------	------------	---

<p>Alyousif, 2020, USA</p> <p>{51} Microbiota profile and efficacy of probiotic supplementation on laxation in adults affected by Prader-Willi Syndrome: A randomized, double-blind, crossover trial</p>	<p>Evaluer l'effet de la consommation quotidienne de probiotiques Bifidobacterium animalis ssp. lactis B94 (B. lactis B94) sur la fréquence et la forme des selles, et les symptômes gastrointestinaux chez les adultes avec un SPW</p>	<p>RCT Niveau 2</p>	<p>36 patients (18–75 ans)</p>	<p>Période de baseline 4 semaines Traitement avec B. lactis B94 ou placebo pendant 4 semaines Wash-out de 4 semaines Cross over</p>	<p>Fréquence des selles Forme des selles Apport calorique journalier Analyse du microbiote</p>	<p>Première étude randomisée contrôlée évaluant l'effet de B. lactis chez les adultes avec un SPW. Pas d'évènement indésirable Aucune différence sur la fréquence de selles (mais celle-ci est normale au début de l'étude médiane 2,01±0,1 / j, un seul anormal), les symptômes gastrointestinaux, et la composition du microbiote Léger effet sur la forme des selles : En début d'étude 59% des patients ont des formes normales vs 86%(type 3-5) et 31% ont des formes anormales (type 1-2) vs 6% témoins d'un transit ralenti chez les patients. Le % de selles type 1-2 ne s'améliore pas sous probiotique. Cependant les formes de type 6-7 augmentent durant la période de wash out dans le groupe traité ce qui suggère un effet laxatif différé Message clé : peu d'effet laxatif du B. lactis B94 pris pendant 4 semaines ; nécessité de faire d'autres études.</p>
--	---	-------------------------	--------------------------------	---	--	--

7 Troubles du sommeil

Les articles sont présentés dans un tableau qui regroupe les revues systématiques de la littérature (N=2) et un tableau qui regroupe les études cliniques (N=5).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Lima, 2019, Brésil {52} Thinking outside the box: cataplexy without narcolepsy.	Revue générale définissant la cataplexie sans narcolepsie dans les maladies rares	Oui	Oui	Maladies génétiques rares avec narcolepsie dont le SPW	Non	Les auteurs insistent sur le message de déconnecter la cataplexie de la narcolepsie surtout chez les enfants. Le SPW est une maladie génétique qui est une cause de cataplexie. Certains médicaments peuvent entraîner une cataplexie comme la lamotrigine, la clozapine, le modafinil et le gamma hydroxybutyrate. Cet article détaille les mécanismes expliquant la cataplexie. Il n'y a pas toujours de trouble des hypocrélines surtout quand non associé à la narcolepsie. Cependant dans le SPW il existe un trouble des hypocrélines et souvent une somnolence diurne excessive et une narcolepsie. Les auteurs rapportent le cas clinique d'un enfant avec SPW de 4 ans qui a fait une chute brutale après le réveil avec une perte de tonus, les yeux ouverts évoquant une cataplexie ; l'EEG est normal sans autre signe narcoleptique ou autre symptôme.
Cataldi, 2021, Italie {53} Sleep disorders in Prader-Willi syndrome, evidence from animal models and humans.	Description de la physiopathologie et des signes cliniques des troubles du sommeil dans le SPW Revue narrative et métaanalyse	Oui	Oui	SPW	Non	- Génétique : Les gènes <i>SNORD116</i> et <i>MAGEL2</i> jouent un rôle dans la régulation des rythmes circadiens et sont impliqués dans la régulation des orexines. Modifications épigénétiques Il existe une ↓ des neurones à Orexine chez les souris mutés <i>SNORD116</i> et <i>MAGEL2</i> Chez les patients avec un SPW les troubles du sommeil sont -une somnolence diurne excessive associée ou non à des troubles respiratoires du sommeil et pas

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature (N=2)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>toujours associée à l'obésité</p> <ul style="list-style-type: none"> -hypersomnie -narcolepsie -narcolepsie/hypersomnie <p>Pas d'association avec le groupe HLA ↓des taux d'orexine dans le LCR inversement corrélé au score d'Epworth</p> <p>Approche multidisciplinaire des troubles du sommeil : recommandations d'une évaluation du sommeil précoce entre un an et 5 ans puis entre 5 et 13 puis répétée chez l'adulte Score d'Epworth et échelle adaptée aux enfants PSG pour évaluer la macro et micro structure du sommeil et tests de latence itératifs si somnolence diurne excessive</p> <p>Effet de l'hormone de croissance (GH) sur le sommeil : en dehors des troubles respiratoires, effet sur la fluctuation de l'éveil et ↑les oscillations lentes à l'EEG dans le sommeil à ondes lentes et donc un effet positif sur l'éveil</p> <p>Traitements :</p> <p>Somnolence diurne excessive</p> <ul style="list-style-type: none"> -Modafinil effets secondaires possibles souvent transitoires (irritabilité, anxiété, attaques de panique, dépression ou agressivité) <p>Narcolepsie ± cataplexie:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pitolisant antagoniste, agoniste inverse du récepteur 3 de l'histamine -Hypothèses d'efficacité de chronothérapie <p>Message clé : origine multifactorielle des troubles du sommeil avec un rôle central des troubles hypothalamiques Nécessaire approche multidisciplinaire Monitoring actigraphique peut être intéressant pour mieux identifier et</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						comprendre les troubles du sommeil et de l'éveil.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Weselake, 2014, USA {54} Prader-Willi syndrome, excessive daytime sleepiness, and narcoleptic symptoms: a case report	Décrire l'effet à long terme du traitement par Modafinil chez 1 patient	Cas clinique Niveau 4	1 patient, diagnostic à 2 ans d'hypersomnie + narcolepsie + cataplexie	Polysomnographie PSG à 2, 5 et 6 ans	Caractéristiques du sommeil	↗ fragmentation du sommeil ; la narcolepsie persiste. 5 et 6 ans : narcolepsie confirmée, endormissement diurne excessif ; A 7,5 ans introduction du Modafinil A 9 ans effets bénéfiques du traitement, amélioration du sommeil et des performances
Omokawa, 2016, Japon {55} Decline of CSF orexin (hypocretin) levels in Prader-Willi syndrome	Etude des taux d'orexine dans le LCR	Etude descriptive Niveau 4	14 patients SPW, âge moyen 20 ans (8-37 ans) 12 délétion, 2 DUPm 37 patients avec narcolepsie, âge moyen 22 ans (9-45ans) 14 patients avec hypersomnie idiopathique, âge moyen 23 ans (13-49 ans)	Prélèvement de LCR	Taux d'orexine dans le LCR	Taux chez les patients avec SPW plus ↓ que chez les patients avec hypersomnie idiopathique mais plus ↗ que chez les patients avec narcolepsie Corrélation négative entre le score d'Epworth (endormissement diurne excessif) et les taux d'orexine dans le SPW
Ghergan, 2017, France {56} Prevalence and Phenotype of Sleep Disorders in 60 Adults With Prader-Willi Syndrome.	Caractériser les troubles du sommeil dans le SPW	Etude descriptive Niveau 4	60 patients avec un SPW âge moyen 25 ± 10 ans IMC 39 ± 12 kg/m ²	Entretien PSG Test des latences PSG « long term »		-67% endormissement diurne excessif rapporté lors de l'entretien - 43% hypersomnie non connue -15% troubles respiratoires du sommeil isolés -12% hypersomnie + troubles respiratoires -30% normaux -Parmi les patients avec hypersomnie, 35% ont aussi une narcolepsie - 16 patients traités par Modafinil : améliorés Conclusion : Un meilleur diagnostic et une meilleure prise en charge pourrait améliorer

Tableau 3. Etudes cliniques (N=5)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						l'endormissement diurne excessif et améliorer les fonctions cognitives et les compétences des patients
Pullen, 2019, USA {57} Cognitive Improvements in Children with Prader-Willi Syndrome Following Pitolisant Treatment-Patient Reports USA Chian Foundation	Description de cas de patients traités par Pitolisant	Cas clinique Niveau 4	A) Garçon de 12 ans B) Fille de 10 ans C) Fille 15 ans	Traitement par Pitolisant A) Dose début 4,5 mg/j ↗ 27mg/j pendant 15 mois B) Dose début 4,5 mg/j ↗ 27mg/j pendant 16 mois C) Dose début 4,5 mg/j ↗ 31,5mg/j pendant 14 mois	non	A) compréhension plus rapide, amélioration de sa concentration et de sa clarté B) meilleures compétences, meilleure flexibilité, ↗ mémoire de travail, plus rapide C) meilleure compréhension, plus rapide, plus présent, meilleure attention aux autres Le traitement par Pitolisant permet une amélioration de la somnolence diurne excessive et des fonctions cognitives
Pennington, 2021, USA {58} Pitolisant in an Adolescent with Prader-Willi Syndrome. USA Chian Foundation	Description d'un cas clinique	Cas clinique Niveau 4	Fille de 15 ans	Traitement par Pitolisant Dose début 4,5 mg/j ↗ 36mg/j pendant 12 mois		↗ clarté mentale, ↗ fonctions cognitives ↘ endormissement diurne excessif ↗ tonus, plus rapide Meilleure tolérance à la frustration, ↘ agressivité ↘ colères

8 Système Nerveux Autonome (SNA)

Les articles sont répartis dans 2 tableaux, un tableau qui regroupe les revues systématiques de la littérature (N=1) et un tableau qui regroupe les études cliniques (N=3).

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature (N=1)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Haqq, 2012, Canada, {59} Autonomic nervous system dysfunction in obesity and Prader-Willi syndrome: current evidence and implications for future obesity therapies.	Résumer la compréhension actuelle de l'implication du SNA dans la physiopathologie de l'obésité et du SPW	Non	Toutes les études antérieures avec des données sur le SNA chez les patients avec un SPW (N=4)	Patients avec un SPW	Non	Revue qui résume les données actuelles concernant le rôle du SNA dans la physiopathologie de l'obésité et du SPW. Le SPW est un modèle unique d'obésité et de dysfonction du SNA qui permet d'explorer les liens entre l'activité du SNA et le développement de l'obésité et des complications métaboliques. L'hyperghrélinémie retrouvée dans le SPW pourrait être liée à une augmentation de l'activité du nerf vagal. Les symptômes de dysautonomie dans le SPW : <ul style="list-style-type: none"> - Dysmotilité oropharyngée et intestinale - Anomalies de la régulation de la température corporelle - Troubles du sommeil avec somnolence diurne excessive - Troubles du rythme nyctéméral - Insensibilité à l'hypoxie et à l'hypercapnie - Troubles de la sensibilité à la douleur, - Hyposalivation - Troubles des apprentissages et des fonctions exécutives. Ces signes ressemblent à ceux que l'on retrouve chez les patients avec une dysautonomie familiale (syndrome de Riley-Day). Des données chez les modèles animaux SPW sont en faveur d'un trouble de la mise en place du

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>SNA. Le gène <i>neclin</i> est un candidat fortement impliqué dans le développement et la survie des neurones autonomiques et la différenciation des neurones sensitifs. Le BDNF dont les taux sont abaissés dans le SPW joue également un rôle dans le développement et la survie des neurones sympathiques et du nerf vague afférent (parasympathique). 4 études cliniques (1994-2009) sont résumées. Les limites de ces études sont le faible nombre de patients et les mesures portant presque exclusivement sur la régulation cardiaque. L'auteur pointe la nécessité de mesures directes du SNA</p> <p>Conclusions : Les preuves disponibles d'un dysfonctionnement du SNA dans le contrôle de l'équilibre énergétique sont limitées et, dans certains cas, contradictoires justifiant des recherches supplémentaires qui pourraient ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques de l'obésité et du SPW. De nouvelles techniques d'évaluation sont nécessaires pour étudier le SNA au niveau des différentes régions (exemple thorax, abdomen)</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kaur, 2016, Inde {60} Baroreflex Dysfunction in Prader Willi Syndrome	Evaluer les fonctions cardiovasculaires et le SNA chez un patient avec SPW	Cas Clinique Niveau 4	Cas Clinique: 1 homme de 21 ans avec un SPW sans spécificité	Evaluation de la fonction cardiovasculaire et du SNA	Batterie de tests pour évaluer la structure et la fonction vasculaire (épaisseur intima media, rigidité artérielle), la variabilité	Sur ce cas clinique, anomalie de la sensibilité du baroreflex associée à une tachycardie orthostatique avec fonction cardiovasculaire normale. Message clé : nécessité de réaliser des études qui évaluent comme chez

Tableau 3. Etudes cliniques (N=3)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, la sensibilité du baroreflex, et tests de réactivité autonome (TILT test, test respiratoire, manoeuvre de Valsalva, test de sensibilité au froid	ce patient le SNA de manière globale
Brito, 2020, Brésil {61} Cardiac autonomic control during non-REM and REM sleep stages in paediatric patients with Prader-Willi syndrome.	Évaluer les altérations du SNA chez des patients pédiatriques atteints de SPW à différents stades du sommeil	Etude descriptive Niveau 2	39 enfants de 6 à 18 ans répartis dans 3 groupes: 14 SPW, 13 contrôles appariés pour l'âge et le sexe et 12 patients obèses	Polysomnographie durant une nuit de sommeil	Variabilité de la fréquence cardiaque (HRV)	↓ de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la modulation parasympathique chez les SPW en comparaison avec des patients obèses et contrôles pendant la période de sommeil à ondes lentes. La modulation parasympathique est plus faible chez les patients avec un SPW. Message clé : Ces patients ont une dysautonomie cardiaque avec une diminution de la modulation parasympathique. Ce résultat pourrait impliquer une augmentation sous-jacente du risque cardiovasculaire dans le SPW même à un âge précoce et indépendamment de l'obésité.
Purtell, 2013, Australie {62} Postprandial cardiac autonomic function in Prader-Willi syndrome.	Mesurer les indicateurs du SNA chez des patients adultes avec SPW	Etude descriptive Niveau 2	10 adultes (27,9 ± 2,7 ans) avec un SPW vs 11 patients obèses appariés sur la masse grasse et la masse grasse viscérale et 9 contrôles minces	Non	HRV en post prandial et rigidité artérielle	Un trouble du tonus vagal est associé à un risque de mort subite et chez la souris à un défaut de satiété par troubles de sécrétion hormonale ou troubles de la distension gastrique ↓ HRV faible fréquence (LF) après un repas chez les patients avec un SPW vs le groupe de patients obèses Pas de différence sur la HRV haute fréquence (HF), sur le ratio LF/HF, le rythme cardiaque, la puissance totale ou la rigidité artérielle après le repas Message clé : Ces résultats suggèrent une réponse parasympathique altérée

Tableau 3. Etudes cliniques (N=3)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						spécifiquement dans le SPW après le repas qui pourrait augmenter le risque cardiovasculaire et les troubles de régulation de l'appétit.

9 Scoliose

Les articles sont répartis dans 2 tableaux, un tableau qui regroupe les revues systématiques de la littérature (N=1) et un tableau qui regroupe les études cliniques (N=8).

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature (N=1)							
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification	
Levy, 2015, USA {63} Complications associated with surgical repair of syndromic scoliosis	Collecter et regrouper les données concernant les complications liées à la chirurgie de la scoliose syndromique	Oui	24 articles (1990-2013) analysés concernant les données relatives aux complications de la chirurgie de la scoliose syndromique	N=482 patients avec scoliose syndromique dont 22 patients SPW	Fréquence et types de complications pour chaque syndrome et besoins particuliers des patients atteints de chaque syndrome	<p>Dans le groupe SPW : Infection plaie : 22,7% (5/22) Problèmes respiratoires : 6,3% Atteinte neurologique : 22,7% Défaillance matérielle : 22,7% Pseudarthrose : 4,5% Perte sanguine moyenne : 1750 mL</p> <p>Bien que ces syndromes aient été classiquement regroupés sous le terme générique de «syndromique », il peut y avoir des besoins spécifiques pour les patients atteints de chacune de ces affections. Message clé : IRM préopératoire justifiée et discussion du monitoring peropératoire intrarachidien</p>	

Tableau 3. Etudes cliniques (N=8)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Murakami, 2012, Japon {64} Scoliosis in Prader-Willi syndrome: effect of growth hormone therapy and value of paravertebral muscle volume by CT in	Déterminer si le traitement par GH aggrave la scoliose et identifier tout facteur qui pourrait prédire la progression de la scoliose	Etude descriptive Niveau 4	35 patients avec un SPW (22 garçons et 13 filles) âgés de 2 à 16 ans	Traitement GH	Angle de Cobb	<ul style="list-style-type: none"> - Scoliose avec un angle de Cobb >10 chez 13/35 patients (37%) : - ↓ chez 2 pendant le traitement par GH - ↑ chez 6 - inchangé chez 5 - pas d'apparition de scoliose chez les 22/35 patients sans scoliose au

Tableau 3. Etudes cliniques (N=8)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
predicting scoliosis progression.						cours du traitement par GH - Mauvaise récupération dans l'asymétrie et /ou une augmentation retardée du volume musculaire paravertébral pourrait être un facteur prédictif de la progression de la scoliose sous GH dans le SPW Message clé: il n'y a pas d'aggravation nette de scoliose existante ni du nombre de scoliose sous traitement cependant le rôle de GH ne peut être exclu.
Nakamura, 2012, Japon {65} Growth hormone supplement treatment reduces the surgical risk for Prader-Willi Syndrome patients	Etudier les patients SPW ayant eu une chirurgie de la scoliose	Etude descriptive Niveau 4	136 patients avec un SPW	Description des patients ayant subi une intervention chirurgicale pour scoliose	Port de corset, type de courbure, Méthodes chirurgicales, perte de sang, transfusions, temps opératoires, complications et changement des angles de Cobb et de la cyphose	31% (39/136) patients avec scoliose Chirurgie indiquée chez 13/136 (9,6%) 9 patients étudiés: - corset chez 2 patients. - angle de cobb moyen préopératoire 76° et 35,8° post opératoire - complications chez 2 patients - pas de complications sévères Message clé : Le traitement par GH instauré avant chirurgie de la scoliose pourrait réduire les complications post-opératoires.
Nakamura, 2014, Japon {66} Growth hormone treatment for osteoporosis in patients with scoliosis of Prader-Willi syndrome	Etudier la DMO chez les patients avec SPW	Etude descriptive Niveau 2	148 patients avec un SPW d'âge moyen 9,35 ± 7,99 ans (de 2 à 47 ans) dont 64 avec scoliose et 84 sans scoliose	Densitométrie osseuse	DMO	43% (64/148) patients avec scoliose DMO lombaire moyenne 0,567 g/cm ² . 61,5 % patients ont une DMO basse (33,8 % ostéoporose, 27,7% ostéopénie) Pas de différence de DMO lombaire entre le groupe de patients avec et le groupe sans scoliose GH ↑ DMO lombaire Message clé : Pas de différence de prévalence de la scoliose entre les patients avec ou sans GH et pas de différence de DMO en fonction de la scoliose
Nakamura, 2015, Japon	Comparer les caractéristiques de la	Etude descriptive Niveau 2	113 patients: -58 SPW âge moyen	Caractérisation de la scoliose	Déformation mesurée par la classification de	Pas de différence entre les SPW et les scolioses idiopathiques pour

Tableau 3. Etudes cliniques (N=8)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
{67} The characteristics of scoliosis in Prader-Willi syndrome (SPW): analysis of 58 scoliosis patients with SPW	scoliose chez patients SPW en comparaison de patients avec scoliose idiopathique		17,9 ans (3 à 54 ans) -55 scoliose idiopathique âge moyen 16,1 ans		Lenke, angle de Cobb, cyphose thoracique T2–5 et T5–12, lordose lombaire à T12–S1, alignement sagittal en C7	l'angle de Cobb, la cyphose thoracique (T2–5, T5–12), la lordose lombaire (T12–S1) ou l'alignement sagittal en C7. La plupart des patients avec SPW ont des courbures lombaires ou thoraco-lombaires (Type C5-C6) alors que les patients avec scoliose idiopathique ont une scoliose thoracique (Type 1, 2, 3).
Butler, 2018, USA {68} Growth hormone receptor (GHR) gene polymorphism and scoliosis in Prader-Willi syndrome	Etudier les liens entre le génotype du récepteur de la GH et la scoliose dans un cohorte SPW	Etude cas-témoin Niveau 3	73 patients SPW : 32 patients avec une scoliose modérée/sévère (1 à 41ans) et 41 adultes sans scoliose (18 à 56 ans)	Etude du polymorphisme du gène du récepteur GH	Polymorphisme du gène récepteur de GH	23/32 (72%) des patients avec scoliose ont subi une chirurgie. Message clé : Pas de différence de sexe, sous type génétique ou allèle d3 du récepteur de la GH entre le groupe avec et sans scoliose.
Oore, 2019, Canada/USA {69} Growth Friendly Surgery and Serial Cast Correction in the Treatment of Early-onset Scoliosis for Patients With Prader-Willi Syndrome.	Description des résultats du traitement par corsets successifs ou par chirurgie	Etude cohorte non comparative Niveau 2	23 patients avec un SPW avec scoliose d'apparition précoce	Traitement par corsets successifs ou par chirurgie	Scoliose, cyphose, taille de la colonne (T1-S1), hauteurs hémithoraciques droite/gauche avant et 2 ans après intervention	A 2 ans les traitements par corsets successifs et la chirurgie sont efficaces pour traiter la scoliose d'apparition précoce chez les patients avec SPW. Les patients traités par corsets successifs ont une meilleure amélioration de la hauteur de la colonne et de la hauteur hémithoracique gauche. Les patients traités par chirurgie ont une meilleure amélioration de l'amplitude de la scoliose, de la hauteur de la colonne et des hauteurs hémithoraciques droite et gauche.
Chung, 2019, USA {70} Syndromic Scoliosis: National Trends in Surgical Management and Inpatient Hospital Outcomes: A 12-Year Analysis	Evaluer les évolutions des prises en charge et les complications des patients avec scoliose syndromique nécessitant une chirurgie	Etude rétrospective Niveau 4	2 cohortes issues de la base de données " Kids' Inpatient" de 2001 à 2012 : - 24989 patients avec scoliose idiopathique - 1071 patients avec scoliose syndromique	Non	Morbidité post-opératoire et mortalité	Les évolutions de prises en charge sont identiques pour les patients avec scoliose syndromique et les patients avec scoliose idiopathique. Dans la scoliose syndromique risques acrus lors de la chirurgie

Tableau 3. Etudes cliniques (N=8)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			(159 SPW)			
van Bosse, 2020, USA {71} Clinical Observations and Treatment Approaches for Scoliosis in Prader-Willi Syndrome.	Décrire les observations cliniques, les facteurs de risque et les approches thérapeutiques de la scoliose et donner un avis d'expert	Etude descriptive Niveau 4	20 ans d'expérience clinique des patients avec SPW, enfants et adultes	Non	Non	Scoliose, cyphose, et cyphoscoliose fréquemment observées chez les enfants/adolescents avec SPW (entre 15% et 86%). Le risque de scoliose pendant l'enfance est de 70% ou plus, jusqu'à la maturation du squelette avec un pic avant 4 ans et un à l'adolescence. Traitements: screening sur clichés radiologiques dès que l'enfant tient assis, prise en charge kiné; corset, ± chirurgie selon la courbure et l'âge de l'enfant Différents types de chirurgie: fusion de la colonne si croissance terminée ou dispositif qui s'allonge selon la croissance de l'enfant. Bien appréhender les risques de l'intervention chirurgicale Message clé: 2 périodes de développement de la scoliose dans le SPW avant 4 ans et à l'adolescence

10 Hyponatrémie

Les articles sont présentés dans un tableau qui regroupe les études cliniques (N=4).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Robson WLM, 1997, USA {72} Water intoxication in a patient with the Prader-Willi syndrome treated with desmopressin for nocturnal enuresis	Description d'un cas clinique	cas clinique Niveau 4	1 cas Une jeune fille avec un SPW	Desmopressine	non	Rapporte le cas d'une hyponatrémie chez une jeune fille (âge non précisé) avec SPW qui prenait de la Desmopressine le soir au coucher (10 mg) pour une énurésie nocturne. Elle a été hospitalisée pour état de mal épileptique et coma (Glasgow 8) après avoir bu 48 onces (environ 1,4 l) d'eau. L'évolution a été favorable en 5 jours avec le traitement classique en réanimation. Les auteurs recommandent que les patients traités par Desmopressine ne boivent pas plus de 8 onces (environ 230 ml) d'eau chaque soir où la Desmopressine est administrée. Message clé : Le contrôle strict de la prise de boissons est indispensable d'autant plus que le traitement par Desmopressine est mis en place
Akefeldt A., 2009, Suède {73} Water intake and risk of hyponatraemia in Prader-Willi syndrome	Description de cas cliniques	cas clinique Niveau 4	2 cas Un homme de 26 ans avec un SPW Une femme de 22 ans avec un SPW	non	non	Rapporte 2 cas d'hyponatrémie chez des patients avec un SPW et prise excessive de boissons suite à un questionnaire sur la prise excessive de boissons adressé aux familles. Parmi les répondants (47 questionnaires), 15% présentaient une prise excessive de boissons. Parmi ces derniers, la plupart avait une DUPm et 2 avaient fait des hyponatrémies sévères avec crises d'épilepsie ou confusion. Un homme de 26 ans qui était traité par Haldol a fait une hyponatrémie à 119 mmol/l. Une femme de 22 ans qui était traitée par Prozac et Seropram a fait une hyponatrémie à 113 mmol/l. Les 2 cas ont été résolus après prise en charge classique en réanimation. Message clé : Cet article souligne la nécessité de surveiller et contrôler l'apport hydrique chez ces patients avec SPW surtout s'ils ont une DUPm et s'ils prennent des psychotropes et de monitorer régulièrement la natrémie.
Landau D, 2016, Israël {74} Case report: severe asymptomatic hyponatremia in Prader-Willi Syndrome	Description d'un cas clinique	cas clinique Niveau 4	1 cas Enfant de 15 mois avec un SPW	non	non	Rapporte le cas d'un enfant de 15 mois atteint d'un SPW (délétion) et qui présente une hyponatrémie sévère (118 mmol/l) mais asymptomatique (découverte fortuite). Aucune cause n'a été retrouvée après un bilan étiologique exhaustif (pas de prise excessive de boissons, pas de diarrhées ni vomissements, pas de prise de Desmopressine ou de psychotropes, pas d'insuffisance corticotrope ou thyroïdienne).

Tableau 3. Etudes cliniques (N=4)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						L'évolution a été favorable. Message clé : même chez les jeunes enfants il faut contrôler régulièrement la natrémie
Ho PT, 2018, USA {75} Hyponatremic Seizure after Long Term Water Administration for Weight Control in a Patient with Prader-Willi Syndrome	Description d'un cas clinique	cas clinique Niveau 4	1 cas Une femme de 26 ans avec un SPW	non	non	Rapporte le cas d'une femme de 26 ans présentant un SPW (délétion) qui a fait une intoxication à l'eau avec crise d'épilepsie sur hyponatrémie à l'âge de 24 ans suite à une prise excessive de boissons, « stratégie » utilisée avec succès depuis des années par la famille pour obtenir une perte de poids chez elle (boissons avant les repas pour limiter la quantité alimentaire lors du repas). L'évolution a été favorable. Message clé : ne pas utiliser la prise de boisson excessive pour remplir l'estomac avant le repas et diminuer la prise alimentaire

L'hyponatrémie fait partie des troubles hydroélectrolytiques les plus souvent rencontrés dans le SPW. L'origine est probablement multifactorielle avec une susceptibilité de difficultés de régulation hydroélectrolytique liées à la dysautonomie et peut-être à une sensibilité plus importante à l'arginine vasopressine. Il n'y a pas d'explication précise aujourd'hui mais le diagnostic est fait souvent lors d'une prise excessive de boissons, de traitement par Minirin et /ou d'ajout de psychotropes. Il s'agit de cas potentiellement graves pouvant entraîner un décès. Dans de rares situations où la prise en charge a été retardée ou dans des conditions très complexes: chirurgie par exemple. Il faut être particulièrement vigilant d'autant plus chez les sujets qui présentent une disomie uniparentale maternelle (DUPm).

11 Chirurgie bariatrique

La plupart des articles concernant la chirurgie bariatrique chez des patients présentant une obésité de cause rare concerne des personnes avec un SPW. Une revue de 2008 a reporté tous les cas opérés de chirurgie bariatrique et la conclusion est que les résultats pondéraux étaient moins bons chez les sujets ayant un SPW comparés aux patients avec obésité commune et que le taux de complications incluant décès, embolie pulmonaire, infection de paroi et perforation gastrique était plus élevé. Alqahtani et al. ont rapporté 24 cas opérés de sleeve gastrectomie (SG) avec un résultat à 5 ans qui était semblable aux patients sans SPW (matchés sur l'IMC, l'âge et le sexe). L'article le plus récent rapporte au contraire un mauvais résultat à 10 ans pour 5 patients opérés par sleeve gastrectomie, by pass en omega ou en Y. A 10 ans de suivi, la perte de poids était nulle et les comorbidités associées à l'obésité non améliorées.

Il est important de rappeler ici quelques particularités du SPW amenant à la prudence concernant la chirurgie bariatrique : dysfonction hypothalamique avec dysautonomie, diminution de la capacité de vomir avec risque de rupture gastrique, absence de fièvre ou fièvre peu élevée lors des infections et modification du seuil de douleur pouvant retarder le diagnostic des complications, grattage fréquent sur les cicatrices.

Aucune étude ne rapporte de façon précise les éventuelles complications nutritionnelles (carences) et psychologiques (décompensation psychiatrique) qui sont particulièrement à craindre dans ces situations syndromiques de vulnérabilité physique et psychique.

La chirurgie n'est donc pas recommandée en dehors de cas exceptionnels qui doivent être discutés avec une équipe experte. En effet, la balance bénéfico-risque est largement défavorable compte tenu : 1) des résultats décevants sur l'évolution pondérale à moyen ou long terme (reprise pondérale observée dans les études publiées) ; 2) des risques inhérents à une vulnérabilité physique d'atteinte multi organes liée au syndrome (digestives, ostéopénie, anémie, risque thromboembolique), à une fragilité psychique et des complications postopératoires plus difficiles à diagnostiquer (absence de fièvre, diminution du seuil de douleur, difficultés à ressentir et exprimer les plaintes notamment dans le cas du SPW).

Les articles sont présentés dans un tableau qui regroupe les revues systématiques de la littérature (N=2) et un tableau qui regroupe les études cliniques (N=2).

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature (N=2)

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Huvenne H, 2016 France {76} Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016	Faire un résumé actualisé des différentes formes d'obésité génétique et des options thérapeutiques disponibles, y compris la chirurgie bariatrique	Non	Non	Patients avec des formes d'obésités génétiques rares	Concerne les traitements dont la chirurgie bariatrique pour les obésités monogéniques et syndromiques.	suivi court, résultats variables en termes de perte de poids et de complications.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Scheimann A, 2008 USA {77} Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome	Faire une revue des données publiées disponibles sur la sécurité et l'efficacité de la chirurgie bariatrique dans le SPW	Non	Non	N = 60 patients avec SPW (âge moyen 19,7 ± 6,4 ans, IMC moyen 51,6 ± 10,1 kg/m ² , 31 % diabétiques et 15,7 % insuffisance cardiaque ou respiratoire)	diverses chirurgies bariatriques aux USA avant 2008	Les résultats étaient moins bons comparés aux patients avec obésité commune : perte de poids moyenne de 2,4 % à 5 ans. Parallèlement, le taux de complications incluant décès, embolie pulmonaire, infections de parois et perforation gastrique était plus élevé concernant chaque type de chirurgie par rapport aux patients avec obésité commune opérés.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Alqahtani AR, 2016, USA {78} Laparoscopic sleeve gastrectomy in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a matched-control study	Evaluer la perte de poids et la croissance après sleeve gastrectomie (SG) chez des enfants avec SPW en comparaison d'enfants sans SPW	Étude de cohorte retrospective (SPW) Niveau 4	N = 24 enfants et adolescents avec SPW (âge moyen 10,7 ans, IMC moyen 46,2 kg/m ² , 67 % avec au moins 3 comorbidités)	sleeve gastrectomie (SG)	Perte de poids Complications	↓ poids de 14,7 % à 1 an (N = 22) et 10,7 % (N = 7) à 5 ans sans aucune complication associée. Les résultats étaient identiques au groupe contrôle de l'étude (appariés sur IMC, sexe, âge), mais moins bons que la perte de poids observée habituellement après SG dans l'obésité commune.
Liu S, 2020, Hong-Kong {79} Bariatric surgery for Prader-Willi syndrome was ineffective in producing sustainable weight loss: Long term results for up to 10 years	Evaluer l'effet à long terme (10 ans) de la chirurgie bariatrique dans le SPW	Série de cas Niveau 4	N = 5 patients chinois avec SPW (âge moyen 19,2 ± 3,0 ans, IMC moyen 47,3 ± 6,9 kg/m ²)	SG ou bypass	Perte de poids Complications	À 10 ans de suivi, la perte de poids était nulle et aucune comorbidité associée n'était améliorée.

12 Age et causes de décès

Les articles sont présentés dans un tableau qui regroupe les études cliniques (N=8).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Lionti, 2012, Australie {80} Prader-Willi syndrome in Victoria: mortality and causes of death.	Décrire les taux de mortalité, les facteurs prédictifs et les causes de décès dans un échantillon de patients avec SPW.	Epidémiologie Niveau 4	163 patients avec un SPW (90 garçons et 73 filles, âgés: 3 semaines à 60 ans enregistrés dans un registre	Non	Notification et causes de décès	15 décès enregistrés (9 G, 6 F) La probabilité de survie à 35 ans est de 87%. Les causes cardiaques et respiratoires sont les principales causes de décès après 15 ans. L'obésité augmente significativement le risque de mortalité Message clé: les causes de décès chez les adultes atteints de SPW sont associés à l'obésité.
Whittington, 2014, UK {81} Ageing in people with Prader-Willi syndrome: mortality in the UK population cohort and morbidity in an older sample of adults.	Estimer le taux de mortalité d'une cohorte de patients SPW sur 9 ans	Epidémiologie Niveau 4	Cohorte suivie entre 1998–2000	Non	Mortalité	Taux de mortalité : 7/62 sur 9 ans (1,25% par an; 20 non renseignés) Age au décès entre 13 et 59 ans Message clé: Le taux de mortalité chez les personnes atteintes de SPW semble être en baisse
Hedgeman, 2017, Danemark {82} Long-term health outcomes in patients with Prader-Willi Syndrome: a nationwide cohort study in Denmark.	Evaluer les risques de pathologies thromboemboliques veineuses (VTE) thromboses veineuses profondes, infarctus du myocarde, hypertension pulmonaire, apnées du sommeil, dépression, anxiété et taux de mortalité toutes causes confondues, chez les personnes avec SPW en comparaison d'une cohorte appariée	Epidémiologie Niveau 4	155 patients avec SPW et une cohorte appariée pour le sexe et l'âge (n=15 500)	Non	Comorbidités Causes de décès Risque relatif (RR)	- VTE 144 (60–347) sur 100 000 personne-ans dans le SPW. - risques de VTE et mortalité toutes causes confondues sont 9,4 et 11 fois plus importantes respectivement chez les SPW par rapport à la population générale. - ↑ risques de thromboses veineuses profondes (RR: 9,1), embolie pulmonaire (RR: 11,0), infarctus du myocarde (RR: 7,2)

Tableau 3. Etudes cliniques (N=8)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Butler, 2017, USA {83} Causes of death in Prader-Willi syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey.	pour le sexe et l'âge Résumer les principales causes de décès et évaluer les tendances de la mortalité dans une grande cohorte d'individus atteints de SPW.	Epidémiologie Niveau 4	Base de données de l'association de patients américaine SPWA (USA) créée en 1999	Non	Causes de décès	486 décès reportés (263 G, 217 F, 6 inconnus) entre 1973 et 2015, âge moyen 29,5 ± 16 ans, 70% à l'âge adulte Causes de décès (cause précise connue pour N=312) : - Arrêt respiratoire N=98, 31% - Arrêt cardiaque N=51, 16% - Troubles gastro-intestinaux (perforation, distension ou obstruction) N=31, 10% - Infections N=29, 9% - Obésité N=22, 7% - Embolie pulmonaire N=21, 7% Les patients avec DUPm ont un taux de mortalité par cause cardio-pulmonaire plus élevé par rapport aux patients avec délétion Message clé : âge du décès très jeune et confirmation des causes respiratoires comme première cause. Première étude rapportant une forte fréquence (10%) de troubles gastrointestinaux
Butler, 2018, USA {84} Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity NIH rare disease consortium: A review of natural history study.	Description du consortium SPW "National Institutes of Health rare disease" développé pour répondre aux préoccupations concernant les soins médicaux, le diagnostic, la croissance et le développement, la sensibilisation et l'histoire naturelle du SPW	Epidémiologie Niveau 4	Etude de suivi de 8 ans conduite sur 4 sites chez des patients avec SPW (N=355) et obésité d'apparition précoce (N=36)	Non	Données cliniques, génétiques, cognitives, comportementales et histoire naturelle de la maladie; mortalité	6 décès parmi la cohorte SPW, lors de 598 années cumulées d'exposition 1 décès dans le groupe d'obésité d'apparition précoce lors de 42 années cumulées d'exposition Pas de preuve de mortalité plus élevée dans le groupe SPW Causes de décès: causes naturelles (n=3), pneumonie et septicémie (n=1), nécrose gastrique (n=1), inconnu (n=1), hernie cérébrale (n=1)
Manzardo, 2018, USA	Evaluation du taux de survie dans le SPW	Epidémiologie Niveau 4	486 cas de décès reportés de la base de données de	Non	Modèles de courbes de régression Cox a été appliqué pour générer	↑ survie attribuable à un diagnostic précoce et à des interventions proactives pour prévenir l'obésité

Tableau 3. Etudes cliniques (N=8)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
{85} Survival trends from the Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. SPWA			l'association de patients américaine SPWA (USA) Cas récents (2000–2015, N=331) Cas avant 2000 (N=94)		des statistiques log-rank et des courbes de Kaplan-Meier examinant le sexe, la cause du décès et la cohorte.	morbide (moins de décès de causes cardiovasculaires et gastro-intestinales) Le risque de mortalité toutes causes confondues dans le SPW était 1,5 fois plus élevé dans la cohorte ancienne par rapport à la cohorte récente : - l'insuffisance cardiaque chez la femme (HR = 1,8), l'embolie pulmonaire (HR = 6,1) et les causes gastro-intestinales (HR = 3,2). - Les décès accidentels chez les hommes ont augmenté dans la cohorte récente (HR = 5,7) probablement en raison d'une meilleure gestion du poids et de la mobilité. Le risque de décès par insuffisance respiratoire était inchangé. Message clé : Amélioration des décès dans la cohorte récente, les principales causes restent les mêmes
Pacoricona Alfaro, 2019, France {86} Causes of death in Prader-Willi syndrome: lessons from 11 years' experience of a national reference center.	Rechercher les causes de décès parmi les patients français du centre national de référence sur une période de 11 ans	Epidémiologie Niveau 4	104 cas de décès	Non	Age et causes de décès	Entre 2004 et 2014, 104 cas de décès, âge médian 30 ans. 17 décès chez les enfants, 70% chez les moins de 2 ans. Causes respiratoires chez plus de 50% des décès chez enfants et adultes. Message clés : Age jeune au décès, les causes respiratoires restent au premier plan, le nombre de patients suivis dans des centres avec expertise augmentent avec le temps
Proffitt, 2019, USA {87} Contributing factors of mortality in Prader-Willi syndrome.	Identification des caractéristiques cliniques des individus décédés précocément Parmi les cas	Epidémiologie Niveau 4	114 patients décédés et 1915 patients SPW	Non	Caratéristiques cliniques et causes de décès	Les patients décédés ont plus de morbidités (obésité, problèmes cardiaques, apnées du sommeil, autres complications respiratoires, diabète, ostéoporose, grande tolérance à la douleur, grattage cutané sévère)

Tableau 3. Etudes cliniques (N=8)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	rapportés par l'association américaine PWSA					Les patients non décédés sont plus souvent traités par GH et ont une puberté avancée. L'obésité et ses conséquences sont les principaux facteurs contributifs de risque élevé de mortalité dans le SPW.

13 Corrélations génotype-phénotype

Les articles sont répartis dans 2 tableaux, un tableau qui regroupe les revues systématiques de la littérature (N=2) et un tableau qui regroupe les études cliniques (N=16).

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature (N=2)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Costa, 2019, Brésil {88} Genotype-Phenotype Relationships and Endocrine Findings in Prader-Willi Syndrome	Revue des gènes altérés situés dans la région critique SPW et des phénotypes associés	non	non	SPW	Relations génotype-phénotype	<p>Les gènes <i>MKRN3</i>, <i>MAGEL2</i>, <i>NDN</i>, et <i>SNORD115</i> ne sont pas responsables du phénotype complet du syndrome. Le gène <i>SNORD116</i> a été identifié ces dernières années comme gène critique déterminant.</p> <p>Les patients avec délétion ont plus de troubles du comportement alimentaire, de troubles du sommeil, une hypopigmentation, et des troubles de la parole et du langage.</p> <p>Les patients avec la plus grande délétion (type1) présentent des compétences intellectuelles meilleures et ont plus de troubles compulsifs que les patients porteurs d'une délétion de type 2.</p> <p>Certains signes cliniques sont plus fréquents chez les patients avec DUPm: naissance post-terme, QI verbal plus élevé, psychose et troubles du spectre autistique ; la dysmorphie faciale est moins marquée ainsi que l'hypopigmentation.</p> <p>La grande variabilité du tableau clinique du SPW et l'absence de corrélations spécifiques claires génotype-phénotype impliquent que les nombreux gènes impliqués dans le syndrome ont un effet délétère additif sur les différents phénotypes.</p> <p>Une meilleure compréhension des corrélations génotype-phénotype dans le SPW pourrait apporter de nouvelles perspectives thérapeutiques et pourrait individualiser le conseil génétique selon</p>

<p>Salminen, 2019, Canada</p> <p>{89} Baby food and bedtime: Evidence for opposite phenotypes from different genetic and epigenetic alterations in Prader-Willi and Angelman syndromes</p>	<p>Décrire les phénotypes opposés des troubles du sommeil et de l'alimentation dans le SPW et le syndrome d'Angelman, et développer des modèles physiologiques et génétiques qui pourraient représenter les causes de ces différences</p>	<p>Oui</p>	<p>Oui</p>	<p>SPW et Syndrome d'Angelman (SA)</p>	<p>Sommeil et comportement alimentaire</p>	<p>la gravité du syndrome.</p> <p>Latences de sommeil plus courtes que chez les contrôles dans le SPW alors que pour les patients avec SA les latences sont plus longues.</p> <p>Ces différences peuvent s'expliquer par les effets de dosages génétiques variables d'<i>UBE3A</i> et de <i>MAGEL2</i>, interagissant avec les gènes de l'horloge et conduisant à une accélération (dans le SPW) ou à une décélération (dans le syndrome d'Angelman) des rythmes circadiens.</p> <p>Les patients avec SPW et SA ont également des troubles opposés du comportement hyperphagique sélectif. Le sentiment de récompense par la nourriture pourrait également être augmenté chez les SA et diminué chez les SPW.</p> <p>Ces différences pourraient être expliquées en partie selon un modèle où l'hyperphagie et la sélectivité alimentaire sont médiées par les effets des gènes <i>SNORD-116</i>, <i>UBE3A</i> et <i>MAGEL2</i>.</p> <p>Message clé : les variations diamétralement opposées observées dans le sommeil et le comportement alimentaire entre les patients avec SPW et SA sont cohérentes avec la théorie de l'empreinte parentale.</p> <p>Cette conclusion est à moduler par le fait que certains patients avec SA présentent des troubles alimentaires proches du SPW à l'adolescence</p>
--	---	------------	------------	--	--	--

Tableau 3. Etudes cliniques (N=9)

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Torrado, 2013 Argentine {90} Change in prevalence of congenital defects in children with Prader-Willi syndrome	Etudier la prévalence des malformations congénitales observées chez les patients avec SPW, faire une comparaison avec la population générale et rechercher des corrélations avec les génotypes	Étude de cohorte rétrospective Niveau 4	180 enfants avec SPW (87 F / 93 G) Délétion : n = 109 Non-délétion : n = 71 Prévalence des malformations congénitales comparée aux registres nationaux et internationaux des malformations congénitales dans la population générale	non	Prévalence des malformations congénitales Corrélation avec le genre et les sous-types génétiques	22% des patients ont des malformations congénitales avec un risque 5,4 à 18,7 fois plus élevé que dans la population générale. Malformations les plus fréquentes: malformations cardiaques, uretero-renales vertébrales, dysplasie de hanches, pied bot, agénésie/hypoplasie du corps calleux Les malformations cardiaques sont plus fréquentes chez les filles que chez les garçons avec SPW. Pas de différence entre les différents génotypes Message clé : prévalence plus importante des malformations congénitales dans le SPW. Besoin de plus d'études qui permettent aux médecins de détecter les malformations congénitales retrouvées dans cette série et, ainsi, d'anticiper les complications, dans le but d'améliorer la prise en charge des patients atteints de SPW.
Jauregi, 2013 France {91} Behavioral profile of adults with Prader-Willi syndrome: correlations with individual and environmental variables	Description des aspects comportementaux des patients avec un SPW	Etude descriptive Niveau 4	100 adultes avec SPW (44 hommes / 56 femmes) âgés de 18 à 53 ans	Non	Questionnaires: Developmental Behavior Checklist for Adults et Questionnaire d'hyperphagie de Dykens Analyse de l'influence de : génotype, sexe, âge, degré d'obésité et troubles cognitifs	Taux relativement élevé de troubles du comportement autres que l'hyperphagie. Les troubles du comportement sont moins fréquents chez les patients avec délétion. Profil comportemental similaire entre les 2 génotypes. Pas de différence entre les délétions de type 1 et 2.

<p>Lukoshe, 2013, Pays Bas</p> <p>{92} Divergent structural brain abnormalities between different genetic subtypes of children with Prader-Willi syndrome</p>	<p>Etudier la morphologie cérébrale d'enfants avec un SPW en comparaison de sujets contrôles et les différences entre les génotypes</p>	<p>Etude de comparaison Niveau 4</p>	<p>20 enfants avec un SPW (11 DEL, 9 DUPm) 11 frères et sœurs du même âge et même genre comme contrôles Age entre 6 et 17 ans</p>	<p>fIRM</p>	<p>Mesures morphologiques</p>	<p>Chez les enfants avec un SPW : ↓ volume du tronc cérébral Tendance à ↓ surface corticale et volume de la substance blanche Enfants avec DUPm : ↑ ventricules latéraux et volume liquide cérébro-spinal Tendance ↑ épaisseur corticale ↓ volumes de la substance blanche dans le gyrus frontal supérieur gauche et inférieur bilatéral, dans le cortex cingulaire droit et les régions bilatérales du précuneus Enfants avec DEL : ↓ volumes cervelet, substance grise corticale et sous-corticale Conclusions: Les enfants avec DUPm ont des signes d'atrophie cérébrale précoce. Les enfants avec DEL ont des signes d'arrêt du développement cérébral sans anomalie et peu de signes d'atrophie corticale.</p>
<p>Ogata, 2014, Japon</p> <p>{93} Autism spectrum disorders and hyperactive/impulsive behaviors in Japanese patients with Prader-Willi syndrome: a comparison between maternal uniparental disomy and deletion cases.</p>	<p>Comparer les troubles du spectre autistique (TSA) entre patients avec DEL et DUPm</p>	<p>Etude descriptive Niveau 4</p>	<p>22 enfants (6-12 ans, 6 DUPm, 16 DEL) et 23 adolescents (13-19 ans, 7 DUPm, 16 DEL)</p>	<p>Evaluation neuropsychologique et comportementale</p>	<p>QI, Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale (PARS), ADHD-Rating Scale-IV (ADHD-RS-IV).</p>	<p>Chez les enfants avec un SPW : pas de différence DUPm vs DEL Chez les adolescents : davantage de signes autistiques et de comportements impulsifs chez les porteurs de DUPm. Conclusions : résultats comparables avec ceux de la population SPW occidentale avec plus de signes autistiques chez DUPm qui peuvent être non détectés durant l'enfance.</p>

<p>Lionti, 2015 Australie</p> <p>{94} A population-based profile of 160 Australians with Prader-Willi syndrome: trends in diagnosis, birth prevalence and birth characteristics</p>	<p>1) Evolution dans le diagnostic du SPW 2) évaluer la prévalence 3) décrire le génotype et les données caractéristiques de la cohorte.</p>	<p>Étude descriptive Niveau 4</p>	<p>160 individus avec un SPW (connus du registre SPW de l'état de Victoria en Australie et nés entre 1951 et 2012)</p>	<p>non</p>	<p>Prévalence à la naissance, caractéristiques de naissance, âge au diagnostic, mécanisme moléculaire</p> <p>âge maternel, âge gestationnel, petite taille pour l'âge gestationnel (SGA) et sexe comparés selon les mécanismes moléculaires</p>	<p>Période 2003–2012:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prévalence 1:15830 - identification du sous-type génétique 83% - ↓ âge au diagnostic 1,3 ans - ↑ DUPm à 45% - 25% pré-terme - 53% RCIU - âge maternel 36,2 ans pour DUPm et 29,8 ans pour délétion <p>Pour RCIU, sexe, durée grossesse : pas de différence délétion vs DUPm</p>
<p>Coupage, 2016 France</p> <p>{95} Effect of Genotype and Previous GH Treatment on Adiposity in Adults With Prader-Willi Syndrome</p>	<p>Évaluer la composition corporelle et les caractéristiques métaboliques chez les adultes atteints de SPW, selon le sous-type génétique et l'effet d'un traitement par GH</p>	<p>Étude descriptive Niveau 4</p>	<p>73 patients avec un SPW âgés de 16 à 58 ans</p> <p>délétion: n=47 DUPm : n=26</p>	<p>non</p>	<p>Paramètres endocriniens, anthropométriques, nutritionnels et métaboliques selon le génotype et le traitement par GH pendant enfance/adolescence</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ IMC chez délétion - pas de différence dans la masse grasse, profil métabolique, taille des adipocytes, dépense énergétique de base, score d'hypérophagie, taux de ghreline - chez patients traités par GH, l'IMC n'est pas différent entre délétion et DUPm et ↓ de la masse grasse et du volume des adipocytes dans le groupe délétion seulement <p>Message clé: le génotype délétion est associé chez les adultes avec SPW à un IMC plus élevé. Le traitement par GH limite ce phénotype délétère avec des marqueurs d'adiposité améliorés.</p>
<p>Lukoshe, 2017, Pays-Bas</p> <p>{96} Aberrant White Matter Microstructure in Children and Adolescents With the Subtype of Prader-Willi Syndrome at High Risk for Psychosis</p>	<p>Etudier les microstructures de la substance blanche chez les enfants avec un SPW en fonction du sous-type génétique</p>	<p>Etude de comparaison Niveau 4</p>	<p>28 enfants et adolescents (15 DEL, 13 DUPm, 7-23 ans) avec un SPW et 61 contrôles (7-18 ans)</p>	<p>fIRM</p>	<p>Anisotropie fractionnaire, diffusion moyenne, axiale et radiale</p>	<p>↓ anisotropie fractionnaire et ↑ diffusion moyenne chez les patients SPW vs contrôles</p> <p>Patients avec DUPm : ↓ anisotropie fractionnaire dans plusieurs régions dont le corps calleux, le cingulum, le fasciculus longitudinal supérieur et ↑ des "potholes" en comparaison des patients avec DEL et contrôles. Ces différences sont identiques à celles observées chez les patients avec troubles psychotiques.</p> <p>Message clé: nécessité d'études complémentaires pour comprendre les mécanismes neurobiologiques sous-jacents associés au risque de psychose.</p>

<p>Manzardo, 2018, USA</p> <p>{97} Prader-Willi syndrome genetic subtypes and clinical neuropsychiatric diagnoses in residential care adults</p>	<p>Réaliser le diagnostic génétique et une évaluation psychiatrique dans une population d'adultes en foyer de vie</p>	<p>Étude descriptive Niveau 4</p>	<p>72 résidents adultes, 70 avec confirmation génétique du SPW : 36 DEL, 5 défauts d'empreinte, 29 DUPm</p>	<p>Diagnostic génétique Évaluation psychiatrique par DSM-IV</p>	<p>Sous-type génétique Comorbidités psychiatriques</p>	<p>Troubles anxieux 38% Grattages cutanés 33% Crises de colère 30%, 45% chez hommes et 16% chez femmes Troubles psychotiques 23% Conclusion : pas de différence entre DEL et DUPm mais plus de diagnostic psychiatrique chez les patients avec délétion de type 1 vs type2</p>
<p>Krishnadas, 2018 Royaume-Uni</p> <p>{98} Brain-stem serotonin transporter availability in maternal uniparental disomy and deletion Prader-Willi syndrome</p>	<p>Etudier les relations entre les 2 sous-types génétiques et la disponibilité du transporteur de la sérotonine du tronc cérébral chez adultes</p>	<p>Etude descriptive Niveau 4</p>	<p>8 adultes SPW avec DUPm vs 10 adultes SPW avec délétion</p>	<p>TEP [123I]-beta-CIT</p>	<p>Disponibilité du transporteur de la sérotonine du tronc cérébral</p>	<p>- ↓ disponibilité du transporteur de la sérotonine du tronc cérébral chez patients avec DUPm Message clé: confirmation de l'association entre le génotype et la disponibilité du transporteur de la sérotonine du tronc cérébral impliquant un gène soumis à empreinte parentale qui peut contribuer à aux différents phénotypes psychiatriques. Cela pourrait aussi expliquer pourquoi les médicaments comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont efficaces pour traiter ces patients.</p>
<p>Ge, 2019 Chine</p> <p>{99} Relationship between phenotype and genotype of 102 Chinese newborns with Prader-Willi syndrome</p>	<p>Déterminer les caractéristiques cliniques et d'imagerie de nouveau-nés avec SPW</p>	<p>Étude rétrospective Niveau 4</p>	<p>102 nouveau-nés diagnostiqués SPW à l'hôpital des enfants de l'université Fudan de février 2014 à décembre 2017</p>	<p>IRM cérébral en T2 VBM</p>	<p>Caractéristiques cliniques et d'imagerie IRM</p>	<p>- 73,5% délétion et 26,5% DUPm - sur les 75 DEL: 100% faible cri, 94,7% hypotonie, 93,3% troubles alimentaires, 61,3% hypopigmentation, 57,3% cryptorchidie, 13,3% labia minora, 64% dysmorphie faciale - sur les 27 DUPms: 100% faible cri et hypotonie, 92,6% troubles alimentaires, 74,1% cryptorchidie, 3,7% labia minora, 70,4% dysmorphie faciale, 44,4% hypopigmentation. - IRM: le gyrus du milieu frontal, le cortex orbitofrontal cortex (milieu), et le gyrus frontel inférieur sont les régions variant le plus entre les 2 génotypes. - chez DUPm, ↑ prématurité, âge maternel et malformations congénitales Message clé: les différences observées sur la matière grise entre les 2 génotypes pourraient expliquer les différences dans les troubles du comportement et la gestion des émotions.</p>

<p>Novell-Alsina, 2019, Espagne</p> <p>{100} Compulsions in Prader-Willi syndrome: occurrence and severity as a function of genetic subtype</p>	<p>Etudier les comportements compulsifs dans une population d'adultes avec SPW et analyser les différences selon le sous-type génétique.</p>	<p>Étude descriptive Niveau 4</p>	<p>27 patients (7 DEL de type 1, 13 de type 2 ; 7 DUPm)</p>	<p>Questionnaires</p>	<p>Scores échelles (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Compulsive Behavior Checklist, Repetitive Behavior Behavior questionnaire)</p>	<p>La plupart des patients présentent des troubles compulsifs, les plus fréquents étant le grattage cutané et l'accumulation.</p> <p>↓ fréquence des compulsions chez DUPm</p> <p>Compulsions sévères plus fréquentes chez DEL de type 2</p> <p>Conclusions : Des différences de fréquence et de sévérité des comportements compulsifs existent entre les différents sous-types génétiques, les patients avec DUPm étant moins affectés.</p>
<p>Oldzej, 2020, USA</p> <p>{101} Molecular subtype and growth hormone effects on dysmorphology in Prader-Willi syndrome</p>	<p>Etudier les hypothèses suivantes :</p> <p>1) les patients avec DEL et DUPm ont des différences physiques et dysmorphologiques</p> <p>2) les patients traités par GH ont des différences physiques et dysmorphologiques</p> <p>3) les effets du traitement par GH sont différents chez les patients avec DEL et DUPm.</p>	<p>Etude descriptive Niveau 4</p>	<p>64 patients (30 DUPm dont 14 traités par GH, 34 DEL dont 17 traités par GH)</p>	<p>Evaluation physique et dysmorphologique</p>	<p>Critères dysmorphologiques, auxologiques</p>	<p>Patients avec DEL :</p> <p>↑ poids, taille</p> <p>↓ périmètre crânien</p> <p>↑ peau et cheveux clairs</p> <p>↑ hypoplasie petites lèvres et clitoris</p> <p>Chez patients traités par GH, ↓ strabisme</p> <p>Conclusions : existence de corrélations génotype-phénotype</p>
<p>Montes, 2020 USA</p> <p>{102} Genetic Subtype-Phenotype Analysis of Growth Hormone Treatment on Psychiatric Behavior in Prader-Willi Syndrome</p>	<p>Explorer l'association entre les sous-types génétiques du SPW, le traitement par GH et la prévalence de neuf comportements psychiatriques en utilisant les données d'une importante cohorte multi-sites</p>	<p>Etude observationnelle sur 8 ans Niveau 4</p>	<p>172 patients avec SPW (âges : de 8 à 62 ans)</p> <p>Délétions : 107 (62%)</p> <p>DUPm : 57 (33%)</p> <p>Défaut du centre de l'empreinte : 8 (5%)</p>	<p>Questionnaires</p>	<p>association entre sous-types génétiques, traitement par GH et prévalence de 9 comportements psychiatriques (humeur dépressive, anxiété, grattage cutané, ongles rongés, comportements compulsifs, jouer avec des lacets, hallucinations et visions)</p>	<p>↑ Grattages chez délétion vs DUPm (82% vs 63%)</p> <p>↑ Anxiété chez DUPm vs délétion (74% vs 57%)</p> <p>↑ Anxiété chez DUPm traités par GH comparés aux délétions.</p> <p>Pas d'autres différences</p> <p>Message clé: besoin de plus d'études pour pouvoir tirer des conclusions</p>

Shepherd, 2020, Australie {103} Growth Trajectories in Genetic Subtypes of Prader-Willi Syndrome.	Etudier la croissance des patients SPW selon le sous-type génétique	Etude de cohorte Niveau 2	125 patients avec SPW (63 hommes, 62 femmes) dont 72 avec DEL.	Poids et taille mesurés de façon répétée de la naissance à 18 ans	Poids, taille, IMC	Chez les hommes, pas de différence de taille Chez les femmes, DEL plus grandes que NON-DEL en fin de croissance ↑ Poids et IMC chez DEL avec une différence qui augmente avec le temps pour le poids. Message clé : les patients avec DEL sont plus enclins à développer une obésité et les femmes adultes sont plus grands .
Mahmoud, 2021, USA {104} Influence of molecular classes and growth hormone treatment on growth and dysmorphism in Prader-Willi syndrome: A multicenter study	Comparer les caractéristiques physiques et dysmorphiques entre les sous-types génétiques et le traitement par GH dans une large cohorte de patients SPW	Etude rétrospective Niveau 4	355 patients avec SPW (160 hommes, 195 femmes) Age moyen: 13 ±1 ans (de 2 mois à 62 ans) délétion: n= 217 (61%) DUPm :127 (36%) Défaut du centre de l'empreinte: n= 11 (3%)	non	Caractéristiques physiques et dysmorphiques selon les sous-types génétiques et le traitement par GH	Chez délétions ↑ poids, ↓ PC, ↑ plagiocéphalie ; ↓ implantation des cheveux basse ; anomalies dentaires, vergetures abdominales, des ongles, cheveux blonds
Lecka-Ambroziak, 2021, Pologne {105} Correlation of Genotype and Perinatal Period, Time of Diagnosis and Anthropometric Data before Commencement of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Polish Patients with Prader-Willi Syndrome	Analyser si les sous-types génétiques influent les caractéristiques des nouveau-nés avec SPW, l'âge du diagnostic et l'âge au début du traitement par GH ainsi que les données anthropométriques et le taux d'IGF-1	Étude rétrospective Niveau 4	147 patients avec SPW (69 filles et 78 garçons) 3 groupes selon diagnostic génétique : Délétion : n=81 DUPm: n=10 excluded DEL 15 (DUPm ou défaut du centre de l'empreinte, n=30)	Non	Corrélation entre le génotype et les caractéristiques périnatales, le moment du diagnostic génétique, l'âge de début de la GH, les paramètres anthropométriques et le niveau d'IGF1 avant le traitement	Chez délétions: ↑ âge au diagnostic ↑ âge au début du traitement par GH avec ↑ IGF-1 avant traitement Chez DUPm tendance à ↓ poids de naissance Message clé: l'âge au diagnostic est différent entre les sous-types génétiques ainsi que l'âge au début du traitement par GH et le taux d'IGF-1 mais peu d'impact sur les caractéristiques périnatales.

14 Aspects psychiatriques : Concepts/classification des signes cliniques et traitements médicamenteux

Les articles sont répartis dans 2 tableaux, un tableau qui regroupe les revues systématiques de la littérature (N=5) et un tableau qui regroupe les études cliniques (N=10).

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature (N=5)

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bonnot, 2016, France {106} Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: a critical review of published literature	Revue systématique de la littérature sur les traitements psychotropes utilisés dans le SPW	Oui	Articles publiés entre janvier 1967 et décembre 2014 avec mots-clés en lien avec les traitements pharmacologiques et SPW	16 études analysées regroupant un total de 102 patients.	Comportement alimentaire, TOC, grattages, comportement agressif Effets indésirables	Topiramate : pourrait être efficace sur l'automutilation et les comportements impulsifs/agressifs -N-acétyl cystéine : traitement prometteur pour les grattages -Antidépresseurs : indiqués pour les symptômes des TOC -Risperidone : indiquée en cas de symptômes psychotiques principalement associés à une DUPm -L'approche pharmacologique des troubles du comportement dans le SPW a été peu étudiée à ce jour. Des études randomisées et contrôlées supplémentaires sont justifiées. Message clé : seule étude reprenant les données de la littérature sur les traitements habituellement utilisés dans le SPW

<p>Rice, 2015, Australie {107} Cognitive and behavioural aspects of Prader–Willi syndrome</p>	<p>Revue des avancées récentes dans le diagnostic et le traitement des troubles psychiatriques dans le SPW</p>	<p>Non (études au cours des 12 derniers mois)</p>	<p>non</p>	<p>SPW</p>	<p>Troubles psychiatriques</p>	<p>Mise en évidence de possibles gènes associés au risque accru de psychose chez DUPm Plusieurs études sur les compétences sociales et de communication ont montré des difficultés pour : - compétences linguistiques de base, réceptives et expressives, - interpréter la valence émotionnelle des visages - jouer avec des enfants de leur âge - repérage visuo-spatial - un retard de développement dans la théorie de l'esprit Ces difficultés sont souvent plus prononcées chez DUPm Deux essais cliniques récents sur l'ocytocine fournissent des résultats mitigés et soulignent la nécessité d'améliorer la compréhension des caractéristiques neurobiologiques du cerveau dans le SPW Une étude pilote suggère que la N-acétylcystéine pourrait être un traitement pour les grattages cutanés.</p>
---	--	---	------------	------------	--------------------------------	---

<p>Whittington, 2020, UK {108} Developing an understanding of skin picking in people with Prader-Willi syndrome: A structured literature review and re-analysis of existing data.</p>	<p>Revue de la littérature et analyse de données existantes pour comprendre le grattage cutané dans le SPW</p>	<p>Oui</p>	<p>Oui</p>	<p>Patients SPW avec grattages cutanés</p>	<p>Non</p>	<p>Le grattage cutané est de loin la forme la plus fréquente d'automutilation. Spécificités dans le SPW: prévalence importante, sévérité et persistance dans le temps. Peut démarrer dès l'âge de 3 ans, sur des lésions pré-existantes (en dehors du grattage rectal), et peut se poursuivre jusqu'à la survenue de lésions sévères. Se produit en général lorsque le patient n'est pas occupé. Le seuil de douleur abaissé chez ces patients peut entraîner des lésions plus sévères. Ce comportement ne fait pas partie de la sphère compulsive/obsessionnelle bien qu'il puisse être modulé par l'humeur. Des études chez l'homme et l'animal suggèrent que le grattage résulte de l'absence du gène <i>necdine</i> mais besoin de plus d'études.</p>
<p>Salles, 2020, France {109} The RDoC approach for translational psychiatry: Could a genetic disorder with psychiatric symptoms help fill the matrix? the example of Prader-Willi syndrome. . 2020 Aug 8;10(1):274.</p>	<p>Appliquer la nouvelle classification du projet RDoC (Research Domain Criteria) au SPW</p>	<p>Non</p>	<p>Non</p>	<p>Non</p>	<p>Non</p>	<p>Le système de nouvelle classification des troubles psychiatriques selon le projet RDoC peut être appliqué à la description précise des troubles présentés par les patients avec SPW. L'utilisation de cette grille de lecture a pour objectif de faciliter la recherche translationnelle, physiopathologique et génétique. Il s'agit de faire un diagnostic sur 6 domaines (valence positive, valence négative, habiletés sociales, cognition, éveil et système de régulation et système sensoriel) avec des approches physiopathologiques, génétique, endocriniennes et métaboliques et neurodéveloppementales</p>

Salles, 2021, France {110} What can we learn from PWS and SNORD116 genes about the pathophysiology of addictive disorders? Salles J, Lacassagne E, Eddiry S, Franchitto N, Salles JP, Tauber M. Mol Psychiatry. 2021 Jan;26(1):51-59.	Etudier l'implication des genes du SNORD116 dans les troubles addictifs en partant du modèle SPW	Non	Non	Non	Non	<p>Cette revue propose des dysfonctions communes dans le SPW et les troubles addictifs avec dans ces 2 pathologies des troubles précoces de l'attachement et du système de récompense, des altérations du sommeil et des troubles métaboliques et des comportements compulsifs. Le SNORD116 pourrait être impliqué dans les aspects neurodéveloppementaux des troubles addictifs ou à l'inverse le développement des troubles addictifs pourrait modifier l'expression du gène <i>SNORD116</i>.</p> <p>Message clé : Les données de la littérature sur la souris et les patients SPW sont en faveur du rôle du <i>SNORD116</i> dans les troubles addictifs</p>
--	--	-----	-----	-----	-----	--

Tableau 3. Etudes cliniques (N=10)

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Traitement médicamenteux						
Elliott, 2015, USA {111} Relationship between antipsychotics and weight in patients with Prader-Willi syndrome	Evaluer la relation entre l'utilisation d'antipsychotiques et l'IMC à l'admission à l'hôpital, l'évolution de l'IMC pendant l'hospitalisation, et la durée d'hospitalisation chez des patients hospitalisés pour un séjour spécifique SPW	Etude descriptive Niveau 2	52 enfants et 97 adultes traités par antipsychotiques et 11 enfants et adultes qui démarrent un traitement antipsychotique Contrôles : 338 enfants et adultes naïfs de traitement antipsychotique appariés sur l'âge, le sexe et l'ethnie	antipsychotique	IMC	<ul style="list-style-type: none"> - pour tous les patients ↓ IMC pendant l'hospitalisation sauf pour les enfants déjà traités - A l'admission IMC plus bas et durée d'hospitalisation plus longue chez les enfants déjà traités comparés aux contrôles - Patients qui ont démarré un traitement lors de l'hospitalisation ont une ↓ de l'IMC plus faible que les contrôles <p>Conclusion: en moyenne les patients sous traitement antipsychotique ont perdu du poids pendant l'hospitalisation mais la perte de poids dépend de l'âge et de la durée du traitement.</p>

<p>Consoli, 2019, France</p> <p>{112} Effect of topiramate on eating behaviours in Prader-Willi syndrome: TOPRADER double-blind randomised placebo-controlled study</p>	<p>Evaluer l'efficacité et la tolérance du topiramate sur l'irritabilité/impulsivité, les troubles du comportement alimentaire et les grattages chez les patients avec SPW pendant une période de 8 semaines</p>	<p>Essai multicentrique contrôlé randomisé en double aveugle Niveau 2</p>	<p>62 participants avec SPW Age moyen : 23,8 ans (de 12 à 43 ans)</p>	<p>Topiramate : dosage de 50 mg/j initialement avec augmentation de 50 mg par semaine jusqu'à 200 mg/j</p>	<p>-</p>	<p>- pas de différence sur le CGI-I - amélioration des sous scores comportement et sévérité du questionnaire d'hyperphagie de Dykens avec relation effet-dose significative Les sous scores du Dykens sont significativement associés au type génétique et au statut d'hospitalisation. - effets du topiramate sur le comportement alimentaire même après ajustement sur le type génétique et le statut d'hospitalisation. - Tolérance : dans le groupe topiramate 2 EIG (pb hépatique et endormissement excessif) et 14 EI ; 1 EIG (idées suicidaires) et 9 EI dans groupe placebo ; pas de différence significative mais un cas de sédation a été décrit seulement dans le groupe topiramate Message clé : le Topiramate a un effet significatif sur les troubles du comportement alimentaire, avec un effet dose chez les patients avec SPW</p>
---	--	---	---	--	----------	--

<p>Singh, 2019, USA {113} Guanfacine Extended Release for the Reduction of Aggression, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms, and Self-Injurious Behavior in Prader-Willi Syndrome—A Retrospective Cohort Study</p>	<p>Examiner le rôle de la Guanfacine à libération prolongée dans la prise en charge des troubles comportementaux chez les patients avec SPW</p>	<p>Étude de cohorte retrospective Niveau 4</p>	<p>20 patients avec SPW (13 garçons et 7 filles âgés de 6 à 26 ans)</p>	<p>Traitement par guanfacine à libération prolongée Durée traitement : médiane=8,5 mois Dose stable : médiane=2,5 mg, une fois par jour</p>	<p>agressivité/agitation, grattages cutanés, symptômes de déficit de l'attention / hyperactivité (réponse au traitement pour ces symptômes catégorisée en : amélioration, aggravation ou pas de changement) Effets secondaires et tolérance</p>	<p>Pendant le traitement, amélioration observée pour : - grattages : 9 patients (81,8%) - agressivité/agitation : 14 (82,3%) - TDAH : 15 (93,7%) 2 patients présentant antérieurement des symptômes psychotiques n'ont pas répondu au traitement. Pas de prise de poids anormale ni d'effet indésirable significatif. Message clé : La Guanfacine serait efficace sur les grattages, l'agitation et les troubles de l'attention dans le SPW. Etudes complémentaires nécessaires pour établir l'utilité de la guanfacine à libération prolongée chez les patients SPW</p>
<p>Traitements non médicamenteux</p>						
<p>Bull, 2015, UK {114} Increased Exposure to Rigid Routines can Lead to Increased Challenging Behavior Following Changes to Those Routines</p>	<p>Comprendre comment l'expérience antérieure d'une routine peut affecter le comportement provoqué par la perturbation de cette routine</p>	<p>Etude descriptive Niveau 4</p>	<p>16 patients avec un SPW 10-47 ans</p>	<p>Basé sur le jeu défis, exposition à des routines respectées ou modifiées</p>	<p>Colères, rythme cardiaque,</p>	<p>- ↑ colères lors d'exposition à des routines plus longtemps avant un changement (entre 10 et 80 min ; chez les participants) - ↑ excitation émotionnelle en lien avec la fréquence cardiaque Conclusion: Il sera important de comprendre si les approches d'intervention actuelles qui limitent l'exposition aux changements peuvent bénéficier de l'intégration structurée de la flexibilité pour limiter l'établissement de routines trop fortes Message clé : ne pas rigidifier encore plus le fonctionnement des personnes par la mise en place de routines trop fortes</p>

<p>Poser,2015,USA {115} Treatment of a Prader-Willi Patient with Recurrent Catatonia.</p>	<p>Décrire l'évolution clinique et le traitement d'une jeune femme de 24 ans avec un SPW et présentant une catatonie récurrente</p>	<p>Cas clinique niveau 4</p>	<p>Jeune femme de 24 ans avec SPW (DUPm)</p>	<p>Benzodiazepines Electroconvulsivothérapie ECT</p>		<p>Initialement réponse positive au lorazépam, mais résistance au traitement par les benzodiazépines par la suite. Puis, 8 séances d'électroconvulsivothérapie (ECT), avec amélioration de l'état catatonique initial. Cependant, évolution des symptômes non linéaire avec périodes d'amélioration suivies d'un retour des traits catatoniques. Ce cas clinique montre un exemple de la complexité du traitement d'une catatonie récurrente. Message clé : le traitement de la catatonie dans le SPW récurrente nécessite une approche multidisciplinaire et une expertise précise. Il est difficile de dire si l'évolution positive est liée au traitement ou à l'évolution cyclique des troubles</p>
<p>Singh, 2017, USA {116} A mindfulness-based intervention for self-management of verbal and physical aggression by adolescents with Prader-Willi syndrome</p>	<p>Evaluer l'efficacité d'une intervention basée sur la pleine conscience (<i>Méditation « on the Soles of the Feet »</i>) pour faciliter l'autogestion de l'agressivité verbale et physique</p>	<p>Preuve de concept Niveau 4</p>	<p>3 garçons adolescents avec SPW (âgés de 16, 17 et 19 ans)</p>	<p>"Meditation on the Soles of the Feet" Durée de la phase de pratique de 33 à 37 semaines selon les patients</p>	<p>Agressivité verbale et agressivité physique</p>	<p>Agressivité verbale diminuée à des niveaux très faibles suite à la pratique de pleine conscience et agressivité physique presque éliminée. Effets de l'intervention maintenus à 12 mois de suivi</p>

<p>Manning, 2019, UK</p> <p>{117} Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS): A novel effective treatment for temper outbursts in adults with Prader-Willi Syndrome indicated by results from a non-blind study</p>		<p>ABA design case series Niveau 4</p>	<p>5 adultes (22-41 ans)</p>	<p>4 heures de stimulation quotidienne par t-VNS pendant 12 mois, suivis d'une période de 1 mois avec stimulation quotidienne de 2 heures</p>	<p>Nombre de colères/jour Comportements défis Interview questionnaire Entretiens semi-dirigés Tolérance</p>	<p>- ↓ significative des colères (nombre et sévérité) chez 4 patients sur 5 après 9 mois de traitement avec 4 heures de stimulation/jour - ↑ colères pendant la période de stimulation de 2 heures/jour - les données du questionnaire et des entretiens confirment ces données - pas de problème de tolérance Conclusion : la t-VNS est un traitement efficace, nouveau et bien toléré contre les crises de colère chez les patients avec SPW mais la faisabilité doit être améliorée</p>
<p>Rice, 2018, Australie {118} The characteristics of temper outbursts in Prader-Willi syndrome</p>	<p>Développer un questionnaire sur les colères dans le SPW pour les décrire et les comprendre</p>	<p>Etude épidémiologique Niveau 4</p>	<p>13 mères, 3 pères et 5 patients SPW âgés de 7 à 42 ans pour le développement du questionnaire 101 soignants et patients âgés de 1 à 64 ans (moyenne 16,4 ans)</p>	<p>Développement d'un questionnaire spécifique sur les colères Utilisation du questionnaire</p>		<p>Pour les patients âgés de moins de 12 ans, âge de début des colères : 41% entre 1 et 3 ans, 49% entre 4 et 6 ans, 7% entre 7 et 9 ans, 3% entre 9 et 11 ans 3 groupes d'âges : 1-10 ans, 11-18 ans, adultes : Les enfants ont une fréquence plus importante de colères que les adultes. Pas de différence dans l'intensité ; les enfants font des colères plus courtes (0-15 min) que les adolescents et adultes (10-30). Pas de différence selon le génotype et le sexe. Motifs de colères pour 90% des patients : quand on leur dit non, quand on leur demande de faire quelque chose qu'ils n'aiment pas, lors d'un changement des routines. Seule solution d'apaisement : distraire la personne, l'isoler pour obtenir un retour au calme. Traitements les plus utilisés : risperidone, setraline, fluoxetine mais avec efficacité mineure.</p>

<p>Thuilleaux, 2018, France {119} A model to characterize psychopathological features in adults with Prader-Willi syndrome.</p>	<p>Proposition d'un modèle pour mieux comprendre les caractéristiques psychopathologiques chez les adultes avec un SPW</p>	<p>Étude observationnelle Niveau 4</p>	<p>Observations cliniques de 150 patients adultes (81 F / 69 M ; âge moyen : 28,2 ans) ayant effectué des séjours en SSR en 2014</p>	<p>Non</p>	<p>Prévalence des profils psychopathologiques et corrélations avec le génotype, le genre et l'âge</p>	<p>4 profils psychopathologiques: Basique, Impulsif, Compulsif et Psychotique. Le profil Basique est défini par des traits et symptômes qui sont présents à des degrés variables chez tous les patients avec un SPW. Dans la cohorte ce profil correspond de façon isolée à 55% des patients. Sur ce profil basique une impulsivité peut se rajouter pour déterminer un profil Impulsif dans 19% des cas ou compulsif dans 7% des cas ou psychotique dans 19% des cas. L'analyse des facteurs associés à ces profils retrouve un effet du génotype. Les patients avec une délétion ont dans 70% un profil Basique et dans 9% un profil Psychotique. Les patients sans délétion ont un profil Basique dans 23%, et dans 43% des cas un profil 43% Psychotique). Il existe une corrélation positive entre le sexe masculin et le Profil impulsif non médié par un traitement hormonal. Message clé: cette classification permet de comprendre le fonctionnement des personnes et donc d'optimiser l'approche thérapeutique individualisée. S'il y a une différence entre les sous types génétiques dans la proportion des profils on peut constater que tous les profils existent dans tous les sous types génétiques</p>
---	--	--	--	------------	---	--

<p>Bull, 2021, UK {120} Skin Picking in People with Prader-Willi Syndrome: Phenomenology and Management</p>	<p>Etudier la phénoménologie du grattage chez les personnes avec un SPW avec un focus spécifique sur sur els facteurs qui pourraient aider à trouver une thérapeutique efficace</p>	<p>Entretiens semi-structurés Entretien sur les comportements défis et rajout des items sur le grattage Niveau 4</p>	<p>Patients avec un SPW âgés de 7,2 ans à 40 ans Age médian 19 ans 5 garçons 10 filles présentant un grattage</p>	<p>Non</p>	<p>Sur la fréquence et la durée du grattage l'âge de début, les sites de grattages, le type de grattage, methode de grattage, lésions induite, signes précurseurs; émotions, aide demandée apres le grattage, le dernier episode , stratégies mises en place</p>	<p>Grattage survient le plus souvent sur une peau avec imperfection La douleur ne semble pas présente Les personnes regardent la peau qu'ils grattent Stratégies de distractions mises en place par les familles</p>
---	---	--	---	------------	--	--

Annexe 1. Liste des participants

La coordination de ce travail a été réalisée par :

Le Pr Maithé Tauber, Pédiatre-Endocrinologue, Médecin coordonnateur du Centre de Référence PRADORT « Syndrome de Prader-Willi et autres Obésités Rares avec Troubles du comportement alimentaire », CHU Toulouse, Toulouse, France.

Sa mise en page et bibliographie a été réalisée par Catherine Molinas Cazals, Assistante de Recherche Clinique et Marie Dupuy, PhD, Chargée de Mission, Centre de Référence PRADORT « Syndrome de Prader-Willi et autres Obésités Rares avec Troubles du comportement alimentaire », CHU Toulouse, France.

Promoteur du PNDS : Centre de Référence PRADORT « Syndrome de Prader-Willi et autres Obésités Rares avec Troubles du comportement alimentaire », Hôpital des Enfants, Toulouse, Médecin Coordonnateur, Pr Maithé Tauber, Toulouse.

Centres de Référence associés :

Tous les professionnels des sites du Centre de Référence PRADORT ont été associés à la rédaction de ce PNDS.

Centre de Référence Constitutif des Maladies Rares à expression psychiatrique, GHU Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe 1/ Cadrage, bibliographie générale et rédaction

Pr Maithé Tauber, Pédiatre-Endocrinologue

Catherine Molinas Cazals, Attachée de recherche clinique

Marie Dupuy, Chargée de mission

Groupe 2/ Multidisciplinaire - Contributeurs de la rédaction

Dr Andoni Alli, Pharmacien, spécialiste en ETP

Dr Grégoire Benvegno, Psychiatre

Dr Eric Bieth, Généticien

Dr Sophie Çabal-Berthoumieu, Pédopsychiatre

Dr Muriel Coupaye, Endocrinologie-Diabète-Nutrition

Dr Gwenaëlle Diene, Pédiatre-Endocrinologue

Dr Rachel Debs, Neurologue, spécialiste du sommeil

Dr Pauline Faucher, Endocrinologie-Diabète-Nutrition

Dr Pascale Fichaux-Bourin, Phoniatre

Pr Patricia Franco, Neuropédiatre, spécialiste du sommeil

Mélanie Glattard, Psychologue

Dr Solange Grunenwald, Endocrinologie-Diabète

Dr Emilie Montastier, Endocrinologie-Diabète-Nutrition

Dr Fabien Mourre, Médecin généraliste, coordonnateur SSR Hendaye

Christelle Noual, Diététicienne

Pr Christine Poitou-Bernert, Endocrinologie-Diabète-Nutrition

Julie Tricot, Psychologue

Groupe 3/ Multidisciplinaire - Relecteurs

Pr Isabelle Arnulf, Neurologue, spécialiste du sommeil

Pr Pascal Barat, Pédiatre-Endocrinologue

Pr Véronique Beauloye, Pédiatre-Endocrinologue

Pr Blandine Cherifi-Gatta, Endocrinologue-Diabétologue-Nutritionniste

Pr Angèle Consoli, Pédopsychiatre

Dr Christophe Delmas, Psychiatre

Pr Emmanuel Disse, Endocrinologue-Diabétologue-Nutritionniste

Pr Laurence Faivre, Généticienne
Dr Iva Gueorguieva, Pédiatre-Endocrinologue
Dr Marine Herault, Médecin généraliste
Dr Florence Labrousse-Lhermine, Endocrinologue-Diabétologue-Nutritionniste
Dr Françoise Lorenzini, Endocrinologue-Diabétologue
Dr Hélène Mosbah, Endocrinologue
Dr Véronique Nègre, Pédiatre
Pr Rachel Reynaud, Pédiatre-Endocrinologue
Dr Juliette Salles, Psychiatre
Pr Olivier Ziegler, Endocrinologue-Diabétologue-Nutritionniste

Associations de patients

Prader-Willi France : François Besnier, Marie-Odile Besnier, Christine Chirossel

Sociétés savantes/associations

Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité (AFERO) par sa présidente Dr Muriel Coupaye

Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique (SFEDP) par son président le Pr Pascal Barat

Association pour la Prévention de l'Obésité Pédiatrique (APOP) par sa présidente le Dr Véronique Nègre

Déclarations d'intérêt

Aucun des participants à l'élaboration du PNDS n'a signalé de conflit d'intérêt par rapport au contenu du PNDS. Les rédacteurs ont rempli une déclaration d'intérêt.

Annexe 2. Adresses et Coordonnées

Centres de référence et de compétences

DéfiScience - Filière nationale de santé maladies rares du neurodéveloppement

Animateur : Pr Vincent Des Portes

Tél : 04 27 85 54 58

Contact : ghe.defiscience@chu-lyon.fr

Site : <http://www.defiscience.fr/filiere/>

Promoteur du PNDS, le Centre de Référence Prader Willi et autres Obésités avec Troubles du comportement alimentaire (PRADORT)

Centre de Référence Coordonnateur

Pr Maithé TAUBER

CHU DE TOULOUSE – Hôpital des Enfants

330 avenue de grande bretagne

TSA 70034

31059 TOULOUSE Cedex 9

Tél : 05 34 55 86 98

tauber.mt@chu-toulouse.fr

Centre de Référence constitutif

Pr Christine POITOU

Service de Nutrition

DMU ARCHIMEDE, Institut de Cardiométabolisme et Nutrition ICAN

Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, APHP-Sorbonne Université

Bâtiment IE3M, 47-83 Bd de l'hôpital, 75671 Paris Cedex 13

Tél : 01 42 17 57 71

christine.poitou-bernert@aphp.fr

Centre de Référence constitutif

Dr Fabien MOURRE

HÔPITAL MARIN DE HENDAYE, APHP

Route de la corniche

BP 40139

64701 HENDAYE Cedex

Tél : 05 59 48 08 21

fabien.mourre@aphp.fr

Les adresses des centres de compétence sont disponibles en ligne sur le site du centre de référence PRADORT (<https://www.chu-toulouse.fr/-centres-de-competence->) et de la filière (<http://www.defiscience.fr/filiere/cartographie>).

Références bibliographiques

1. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1072-87.
2. Human Growth Hormone Treatment for Prader-Willi Syndrome in Adolescent and Adult Patients: Clinical Evidence, Safety, and Guidelines [Internet]
3. Frixou M, Vlek D, Lucas-Herald AK, Keir L, Kyriakou A, Shaikh MG. The use of growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: A systematic review. *Clin Endocrinol* 2021;94:645-655.
4. Sode-Carlson R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Schreiner T, Jurik AG, Christiansen JS, Höybye C. Growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome: the Scandinavian study. *Endocrine.* 2012;41(2):191-9.
5. Sanchez-Ortiga R, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:86-93.
6. Butler MG, Smith BK, Lee J, Gibson C, Schmoll C, Moore WV, Donnelly JE. Effects of Growth Hormone Treatment in Adults with Prader-Willi Syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2013; 23: 81–87.
7. Coupaye M, Lorenzini F, Lloret-Linares C, Molinas C, Pinto G, Diene G, Mimoun E, Demeer G, Labrousse F, Jauregi J, Laurier V, Basdevant A, Polak M, Thuilleaux D, Tauber M, Poitou C. 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;98:E328-35.
8. Jørgensen AP, Ueland T, Sode-Carlson R, Schreiner T, Rabben KF, Farholt S, Høybye C, Christiansen JS, Bollerslev J. Two years of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome do not improve the low BMD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):E753-60.
9. Jørgensen AP, Ueland T, Sode-Carlson R, Schreiner T, Rabben KF, Farholt S, Høybye C, Christiansen JS, Bollerslev J. Glucose homeostasis in adults with Prader-Willi syndrome during treatment with growth hormone: results from a 12-month prospective study. *Growth Horm IGF Res.* 2014;24:16-21.
10. Lafortuna CL, Minocci A, Capodaglio P, Gondoni LA, Sartorio A, Vismara L, Rizzo G, Grugni G. Skeletal muscle characteristics and motor performance after 2-year growth hormone treatment in adults with prader-willi syndrome. *JCEM* 2014 May;99(5):1816-24.
11. Höybye C. Growth hormone treatment of Prader-Willi syndrome has long-term, positive effects on body composition. *Acta Paediatr* 2015;104:422-7.
12. Marzullo P, Marcassa C, Minocci C, Campini R, Eleuteri E, Gondoni LA, Aimaretti G, Sartorio A, Scacchi M, Grugni G. Long-term echocardiographic and cardioscintigraphic effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2106-14.
13. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Donze SH, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86:297-304.
14. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Donze SH, Festen DA, van Alfen-van der Velden JA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:4110-4116.
15. Kuppens RJ, Mahabier EF, Bakker NE, Siemensma EP, Donze SH, Hokken-Koelega AC. Effect of cessation of GH treatment on cognition during transition phase in Prader-Willi syndrome: results of a 2-year crossover GH trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:153.
16. Donze SH, Kuppens RJ, Bakker NE, van Alfen-van der Velden JAEM, Hokken-Koelega ACS. Bone mineral density in young adults with Prader-Willi syndrome: A randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88:806-812.
17. Koizumi M, Ida S, Shoji Y, Nishimoto Y, Etani Y, Kawai M. Visceral adipose tissue increases shortly after the cessation of GH therapy in adults with Prader-Willi syndrome. *Endocr J* 2018;65:1127-1137.
18. Donze SH, de Weerd AW, van den Bossche RAS, Joosten KFM, Hokken-Koelega ACS. Sleep-related breathing disorders in young adults with Prader-Willi syndrome: a placebo-controlled, cross-over GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;jc.2019-00391.
19. Höybye C, Holland AJ, Driscoll DJ; Clinical and Scientific Advisory Board of The International Prader-Willi Syndrome Organisation. Time for a general approval of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:69
20. Noordam C, Höybye C, Eiholzer U. Prader-Willi Syndrome and Hypogonadism: A Review Article. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2705.
21. Napolitano L, Barone B, Morra S, Celentano G, La Rocca R, Capece M, Morgera V, Turco C, Caputo VF, Spina G, Romano L, De Luca L, Califano G, Collà Ruvolo C, Mangiapia F, Mironi V, Longo N, Creta M. Hypogonadism in Patients with Prader Willi Syndrome: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1993.
22. Siemensma EP, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, Laven JS, Hokken-Koelega AC. Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1766-73.
23. Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E452-9.
24. Kido Y, Sakazume S, Abe Y, Oto Y, Itabashi H, Shiraishi M, Yoshino A, Tanaka Y, Obata K, Murakami N, Nagai T. Testosterone replacement therapy to improve secondary sexual characteristics and body composition without adverse behavioral problems in adult male patients with Prader-Willi syndrome: an observational study. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:2167-73.
25. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Pollak Y, Benarroch F, Gross-Tsur V. Management of hypogonadism in adolescent girls and adult women with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:3030-4
26. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Pollak Y, Gross-Tsur V. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. *Hum Reprod.* 2015 ;30:2587-96.
27. Crinò A, Grugni G. Update on Diabetes Mellitus and Glucose Metabolism Alterations in Prader-Willi Syndrome. *Curr Diab Rep.* 2020;20:7.
28. Miller JL, Linville TD, Dykens EM. Effects of metformin in children and adolescents with Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Jan;27(1-2):23-9

29. Laurier V, Lapeyrade A, Copet P, Demeer G, Silvie M, Bieth E, Coupaye M, Poitou C, Lorenzini F, Labrousse F, Molinas C, Tauber M, Thuilleaux D, Jauregi J. Medical, psychological and social features in a large cohort of adults with Prader-Willi syndrome: experience from a dedicated centre in France. *J Intellect Disabil Res.* 2015 May;59(5):411-21
30. Fintini D, Grugni G, Bocchini S, Brufani C, Di Candia S, Corrias A, Delvecchio M, Salvatoni A, Ragusa L, Greggio N, Franzese A, Scarano E, Trifirò G, Mazzanti L, Chiumello G, Cappa M, Crinò A; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Disorders of glucose metabolism in Prader-Willi syndrome: Results of a multicenter Italian cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26:842-7.
31. Yang A, Kim J, Cho SY, Jin DK. Prevalence and risk factors for type 2 diabetes mellitus with Prader-Willi syndrome: a single center experience. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Aug 30;12(1):146.
32. Candler T, McGregor D, Narayan K, Moudiotis C, Burren CP. Improvement in glycaemic parameters using SGLT-2 inhibitor and GLP-1 agonist in combination in an adolescent with diabetes mellitus and Prader-Willi syndrome: a case report. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(7):951-955.
33. Sano H, Kudo E, Yamazaki T, Ito T, Hatakeyama K, Kawamura N. Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor with glucagon-like peptide-1 receptor agonist for the glycemic control of a patient with Prader-Willi syndrome: a case report. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020;29(2):81-84
34. Edgar OS, Lucas-Herald AK, Shaikh MG. Pituitary-Adrenal Axis in Prader Willi Syndrome. *Diseases.* 2016 Jan 19;4(1):5.
35. Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Apr;9(4):235-246
36. Corrias A, Grugni G, Crinò A, Di Candia S, Chiabotto P, Cogliardi A, Chiumello G, De Medici C, Spera S, Gargantini L, Iughetti L, Luce A, Mariani B, Ragusa L, Salvatoni A, Andrulli S, Mussa A, Beccaria L; Study Group for Genetic Obesity of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP/ISPED). Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jun;76(6):843-50.
37. Barbara DW, Hannon JD, Hartman WR. Intraoperative adrenal insufficiency in a patient with prader-willi syndrome. *J Clin Med Res.* 2012 Oct;4(5):346-8.
38. Grugni G, Beccaria L, Corrias A, Crinò A, Cappa M, De Medici C, Di Candia S, Gargantini L, Ragusa L, Salvatoni A, Sartorio A, Spera S, Andrulli S, Chiumello G, Mussa A; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Sep;79(3):371-8.
39. Beauvoys V, Dhondt K, Buysse W, Nyakasane A, Zech F, De Schepper J, Van Aken S, De Waele K, Craen M, Gies I, Francois I, Beckers D, Desloovere A, Francois G, Cools M. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its relationship with central respiratory dysfunction in children with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Sep 2;10:106.
40. Paepegaey AC, Coupaye M, Jaziri A, Ménesguen F, Dubern B, Polak M, Oppert JM, Tauber M, Pinto G, Poitou C. Impact of transitional care on endocrine and anthropometric parameters in Prader-Willi syndrome. *Endocr Connect.* 2018 May;7(5):663-672.
41. Oto Y, Matsubara K, Ayabe T, Shiraishi M, Murakami N, Ihara H, Matsubara T, Nagai T. Delayed peak response of cortisol to insulin tolerance test in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018 Jun;176(6):1369-1374.
42. Obrynska KS, Hoffman RP, Repaske DR, Anglin K, Kamboj MK. No central adrenal insufficiency found in patients with Prader-Willi syndrome with an overnight metyrapone test. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Jul 26;31(7):809-814.
43. Rosenberg AGW, Pellikaan K, Poitou C, Goldstone AP, Høybye C, Markovic T, Grugni G, Crinò A, Caixàs A, Coupaye M, Van Den Berg SAA, Van Der Lely AJ, De Graaff LCG. Central Adrenal Insufficiency Is Rare in Adults With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(7):e2563-71.
44. Shukur HH, de Rijke YB, van Rossum EFC, Hussain-Alkhateeb L, Høybye C. Hair cortisol-a method to detect chronic cortisol levels in patients with Prader-Willi syndrome. *BMC Endocr Disord.* 2020 Nov 10;20(1):166.
45. Kuhlmann L, Joensson IM, Froekjaer JB, Krogh K, Farholt S. A descriptive study of colorectal function in adults with Prader-Willi Syndrome: high prevalence of constipation. *BMC Gastroenterol* 2014 ;14:63.
46. Corral JE, Kataria R, Vickers D, Koutouby R, Moshiree B. Biofeedback therapy for chronic constipation in a patient with Prader-Willi syndrome. *Ann Gastroenterol* 2015;28(4):502-5.
47. Gross RD, Gisser R, Cherpes G, Hartman K, Maheshwary R. Subclinical dysphagia in persons with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2017 ;173(2):384-394.
48. Salehi P, Stafford HJ, Glass RP, Leavitt A, Beck AE, McAfee A, Ambartsumyan L, Chen M. Silent aspiration in infants with Prader-Willi syndrome identified by videofluoroscopic swallow study. *Medicine (2017)* 96:50(e9256)
49. Tauber M, Boulanour K, Diene G, Çabal-Berthoumieu S, Ehlinger V, Fichaux-Bourin P, Molinas C, Faye S, Valette M, Pourrinen J, Cessans C, Viaux-Sauvelon S, Bascoul C, Guedeney A, Delhanty P, Geenen V, Martens H, Muscatelli F, Cohen D, Consoli A, Payoux P, Arnaud C, Salles JP. The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics.* 2017;139(2):e20162976.
50. Salehi P, Lee D, Ambartsumyan L, Sikka N, Scheimann AO. Rectal Picking Masquerading as Inflammatory Bowel Disease in Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018 ;67(1):59-63.
51. Alyousif Z, Miller JL, Auger J, Sandoval M, Piano A, Tompkins TA, Dahl WJ. Microbiota profile and efficacy of probiotic supplementation on laxation in adults affected by Prader-Willi Syndrome: A randomized, double-blind, crossover trial. *Mol Genet Genom Med* 2020;8(12):e1535.
52. Lima FCB, do Nascimento Junior EB, Teixeira SS, Coelho FM, Oliveira GDP. Thinking outside the box: cataplexy without narcolepsy. *Sleep Med.* 2019 Sep;61:118-121.
53. Cataldi M, Arnaldi D, Tucci V, De Carli F, Patti G, Napoli F, Pace M, Maghnie M, Nobili L. Sleep disorders in Prader-Willi syndrome, evidence from animal models and humans. *Sleep Med Rev.* 2021 Jun;57:101432.
54. Weselake SV, Foulds JL, Couch R, Witmans MB, Rubin D, Haqq AM. Prader-Willi syndrome, excessive daytime sleepiness, and narcoleptic symptoms: a case report. *Med Case Rep.* 2014;8:127.
55. Omokawa M, Ayabe T, Nagai T, Imanishi A, Omokawa A, Nishino S, Sagawa Y, Shimizu T, Kanbayashi T. Decline of CSF orexin (hypocretin) levels in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016 May;170A(5):1181-6
56. Ghergan A, Coupaye M, Leu-Semenescu S, Attali V, Oppert JM, Arnulf I, Poitou C, Redolfi S. Prevalence and Phenotype of Sleep Disorders in 60 Adults With Prader-Willi Syndrome. *Sleep.* 2017;40(12).
57. Pullen C, Picone M, Tan L, Johnston C, Stark H. Cognitive Improvements in Children with Prader-Willi Syndrome Following Pitolisant Treatment-Patient Reports. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2019;24(2):166-171.
58. Pennington S, Stutzman D, Sannar E. Pitolisant in an Adolescent with Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(4):405-410.
59. Haqq AM, DeLorey DS, Sharma AM, Freemark M, Kreier F, Mackenzie ML, Richer LP. Autonomic nervous system dysfunction in obesity and Prader-Willi syndrome: current evidence and implications for future obesity therapies. *Clin Obes.* 2011 Aug;1(4-6):175-83.

60. Kaur M, Srivastav S, Jaryal AK, Deepak KK. Baroreflex Dysfunction in Prader Willi Syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2016 Mar;10(3):CD01-2.
61. Brito LC, Queiroga T, Franco RR, Passone CGB, Lopes MC, Shea SA, Bueno C, Soster LMSFA. Cardiac autonomic control during non-REM and REM sleep stages in paediatric patients with Prader-Willi syndrome. *J Sleep Res.* 2020 Aug 18:e13165.
62. Purtell L, Jenkins A, Viardot A, Herzog H, Sainsbury A, Smith A, Loughnan G, Steinbeck K, Campbell LV, Sze L. Postprandial cardiac autonomic function in Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Jul;79(1):128-33.
63. Levy BJ, Schulz JF, Fornari ED, Wollowick AL. Complications associated with surgical repair of syndromic scoliosis. *Scoliosis.* 2015;10:14.
64. Murakami N, Obata K, Abe Y, Oto Y, Kido Y, Itabashi H, Tsuchiya T, Tanaka Y, Yoshino A, Nagai T. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: effect of growth hormone therapy and value of paravertebral muscle volume by CT in predicting scoliosis progression. *Am J Med Genet A.* 2012 Jul;158A(7):1628-32.
65. Nakamura Y, Nagai T, Iida T, Ozeki S, Nohara Y. Growth hormone supplement treatment reduces the surgical risk for Prader-Willi Syndrome patients. *Eur Spine J (2012) 21 (Suppl 4):S483-S491*
66. Nakamura Y, Murakami N, Iida T, Asano S, Ozeki S, Nagai T. Growth hormone treatment for osteoporosis in patients with scoliosis of Prader-Willi syndrome. *J Orthop Sci.* 2014 Nov;19(6):877-82.
67. Nakamura Y, Murakami N, Iida T, Ozeki S, Asano S, Nohara Y, Nagai T. The characteristics of scoliosis in Prader-Willi syndrome (SPW): analysis of 58 scoliosis patients with SPW. *J Orthop Sci.* 2015 Jan;20(1):17-22.
68. Butler MG, Hossain W, Hassan M, Manzardo AM. Growth hormone receptor (GHR) gene polymorphism and scoliosis in Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2018 Apr;39:29-33.
69. Oore J, Connell B, Yaszay B, Samdani A, Hilaire TS, Flynn T, El-Hawary R; Children's Spine Study Group; Growing Spine Study Group. Growth Friendly Surgery and Serial Cast Correction in the Treatment of Early-onset Scoliosis for Patients With Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2019 Sep;39(8):e597-e601.
70. Chung AS, Renfree S, Lockwood DB, Karlen J, Belthur M. Syndromic Scoliosis: National Trends in Surgical Management and Inpatient Hospital Outcomes: A 12-Year Analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2019 Nov 15;44(22):1564-1570.
71. van Bosse HJP, Butler MG. Clinical Observations and Treatment Approaches for Scoliosis in Prader-Willi Syndrome. *Genes (Basel).* 2020 Feb 28;11(3):260.
72. Robson WL, Shashi V, Nagaraj S, Nørgaard JP. Water intoxication in a patient with the Prader-Willi syndrome treated with desmopressin for nocturnal enuresis. *J Urol.* 1997;157:646-7.
73. Akefeldt A. Water intake and risk of hyponatraemia in Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2009 Jun;53(6):521-8.
74. Landau D, Hirsch HJ, Gross-Tsur V. Case report: severe asymptomatic hyponatremia in Prader-Willi Syndrome. *BMC Pediatr.* 2016;16:28.
75. Ho PT, Thorson W, Sacharow S. Hyponatremic Seizure after Long Term Water Administration for Weight Control in a Patient with Prader-Willi Syndrome. *J Genet and Hered Case Studies* 2018;1: 101
76. Huvenne H, Dubern B, Clement K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts.* 2016;9(3):158-73.
77. Scheimann AO, Butler MG, Gourash L, Cuffari C, Klish W. Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):80-3.
78. Alqahtani AR, Elahmedi MO, Al Qahtani AR, Lee J, Butler MG. Laparoscopic sleeve gastrectomy in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a matched-control study. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2016;12(1):100-10.
79. Liu SY-W, Wong SK-H, Lam CC-H, Ng EK-W. Bariatric surgery for Prader-Willi syndrome was ineffective in producing sustainable weight loss: Long term results for up to 10 years. *Pediatr Obes.* 2020;15(1):e12575.
80. Lioni T, Reid SM, Rowell MM. Prader-Willi syndrome in Victoria: mortality and causes of death. *J Paediatr Child Health.* 2012 Jun;48(6):506-11.
81. Whittington JE, Holland AJ, Webb T. Ageing in people with Prader-Willi syndrome: mortality in the UK population cohort and morbidity in an older sample of adults. *Psychol Med.* 2015 Feb;45(3):615-21.
82. Hedgeman E, Ulrichsen SP, Carter S, Kreher NC, Malobisky KP, Braun MM, Fryzek J, Olsen MS. Long-term health outcomes in patients with Prader-Willi Syndrome: a nationwide cohort study in Denmark. *Int J Obes (Lond).* 2017 Oct;41(10):1531-1538.
83. Butler MG, Manzardo AM, Heinemann J, Loker C, Loker J. Causes of death in Prader-Willi syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Med.* 2017 Jun;19(6):635-642.
84. Butler MG, Kimonis V, Dykens E, Gold JA, Miller J, Tamura R, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity NIH rare disease consortium: A review of natural history study. *Am J Med Genet A.* 2018 Feb;176(2):368-375.
85. Manzardo AM, Loker J, Heinemann J, Loker C, Butler MG. Survival trends from the Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Med.* 2018 Jan;20(1):24-30
86. Pacoricona Alfaro DL, Lemoine P, Ehlinger V, Molinas C, Diene G, Valette M, Pinto G, Coupaye M, Poitou-Bernert C, Thuilleaux D, Arnaud C, Tauber M. Causes of death in Prader-Willi syndrome: lessons from 11 years' experience of a national reference center. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Nov 4;14(1):238.
87. Proffitt J, Osann K, McManus B, Kimonis VE, Heinemann J, Butler MG, Stevenson DA, Gold JA. Contributing factors of mortality in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2019 Feb;179(2):196-205.
88. Costa RA, Ferreira IR, Cintra HA, Gomes LHF, Guida LDC. Genotype-Phenotype Relationships and Endocrine Findings in Prader-Willi Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Dec 13;10:864.
89. Salminen II, Crespi BJ, Mokkonen M. Baby food and bedtime: Evidence for opposite phenotypes from different genetic and epigenetic alterations in Prader-Willi and Angelman syndromes. *SAGE Open Med.* 2019 Jan 28;7:2050312118823585.
90. Torrado M, Foncuberta ME, Perez MF, Gravina LP, Araoz HV, Baialardo E, Chertkoff LP. Change in prevalence of congenital defects in children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics.* 2013 Feb;131(2):e544-9.
91. Jauregi J, Laurier V, Copet P, Tauber M, Thuilleaux D. Behavioral profile of adults with Prader-Willi syndrome: correlations with individual and environmental variables. *J Neurodev Disord.* 2013 Aug 6;5(1):18.
92. Lukoshe A, White T, Schmidt MN, van der Lugt A, Hokken-Koelega AC. Divergent structural brain abnormalities between different genetic subtypes of children with Prader-Willi syndrome. *J Neurodev Disord.* 2013 Oct 22;5(1):31.
93. Ogata H, Ihara H, Murakami N, Gito M, Kido Y, Nagai T. Autism spectrum disorders and hyperactive/impulsive behaviors in Japanese patients with Prader-Willi syndrome: a comparison between maternal uniparental disomy and deletion cases. *Am J Med Genet A.* 2014 Sep;164A(9):2180-6.
94. Lioni T, Reid SM, White SM, Rowell MM. A population-based profile of 160 Australians with Prader-Willi syndrome: trends in diagnosis, birth prevalence and birth characteristics. *Am J Med Genet A.* 2015 Feb;167A(2):371-8.
95. Coupaye M, Tauber M, Cuisset L, Laurier V, Bieth E, Lacorte JM, Oppert JM, Clément K, Poitou C. Effect of Genotype and Previous GH Treatment on Adiposity in Adults With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;101(12):4895-4903.
96. Lukoshe A, van den Bosch GE, van der Lugt A, Kushner SA, Hokken-Koelega AC, White T. Aberrant White Matter Microstructure in Children and Adolescents With the Subtype of Prader-Willi Syndrome at High Risk for Psychosis. *Schizophr Bull.* 2017 Sep 1;43(5):1090-1099.

97. Manzardo AM, Weisensel N, Ayala S, Hossain W, Butler MG. Prader-Willi syndrome genetic subtypes and clinical neuropsychiatric diagnoses in residential care adults. *Clin Genet*. 2018 Mar;93(3):622-631.
98. Krishnadas R, Cooper SA, Nicol A, Pimlott S, Soni S, Holland AJ, McArthur L, Cavanagh J. Brain-stem serotonin transporter availability in maternal uniparental disomy and deletion Prader-Willi syndrome. *Br J Psychiatry*. 2018 Jan;212(1):57-58.
99. Ge MM, Gao YY, Wu BB, Yan K, Qin Q, Wang H, Zhou W, Yang L. Relationship between phenotype and genotype of 102 Chinese newborns with Prader-Willi syndrome. *Mol Biol Rep*. 2019 Oct;46(5):4717-4724.
100. Novell-Alsina R, Esteba-Castillo S, Caixàs A, Gabau E, Giménez-Palop O, Pujol J, Deus J, Torrents-Rodas D. Compulsions in Prader-Willi syndrome: occurrence and severity as a function of genetic subtype. *Actas Esp Psiquiatr*. 2019 May;47(3):79-87.
101. Oldziej J, Manazir J, Gold JA, Mahmoud R, Osann K, Flodman P, Cassidy SB, Kimonis VE. Molecular subtype and growth hormone effects on dysmorphology in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020 Jan;182(1):169-175.
102. Montes AS, Osann KE, Gold JA, Tamura RN, Driscoll DJ, Butler MG, Kimonis VE. Genetic Subtype-Phenotype Analysis of Growth Hormone Treatment on Psychiatric Behavior in Prader-Willi Syndrome. *Genes (Basel)*. 2020 Oct 23;11(11):1250.
103. Shepherd DA, Vos N, Reid SM, Godler DE, Guzys A, Moreno-Betancur M, Amor DJ. Growth Trajectories in Genetic Subtypes of Prader-Willi Syndrome. *Genes (Basel)*. 2020 Jul 2;11(7):736.
104. Mahmoud R, Leonenko A, Butler MG, Flodman P, Gold JA, Miller JL, Roof E, Dykens E, Driscoll DJ, Kimonis V. Influence of molecular classes and growth hormone treatment on growth and dysmorphology in Prader-Willi syndrome: A multicenter study. *Clin Genet*. 2021 Feb 21.
105. Lecka-Ambroziak A, Wysocka-Mincewicz M, Doleżał-Ołtarzewska K, Zygmunt-Górska A, Żak T, Noczyńska A, Birkholz-Walerzak D, Stawerska R, Hilczer M, Obara-Moszyńska M, Rabska-Pietrzak B, Gołębiowska E, Dudek A, Petriczko E, Szalecki M, On Behalf Of The Polish Coordination Group For rhGH Treatment. Correlation of Genotype and Perinatal Period, Time of Diagnosis and Anthropometric Data before Commencement of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Polish Patients with Prader-Willi Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Apr 28;11(5):798.
106. Bonnot O, Cohen D, Thuilleaux D, Consoli A, Cabal S, Tauber M. Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: a critical review of published literature. *Eur J Pediatr*. 2016;175(1):9-18.
107. Rice LJ, Einfeld SL. Cognitive and behavioural aspects of Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2015 Mar;28(2):102-6.
108. Whittington J, Holland A. Developing an understanding of skin picking in people with Prader-Willi syndrome: A structured literature review and re-analysis of existing data. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 May;112:48-61.
109. Salles J, Lacassagne E, Benvegnu G, Berthoumieu SÇ, Franchitto N, Tauber M. The RDoC approach for translational psychiatry: Could a genetic disorder with psychiatric symptoms help fill the matrix? the example of Prader-Willi syndrome. *Transl Psychiatry*. 2020 Aug 8;10(1):274.
110. Salles J, Lacassagne E, Eddiry S, Franchitto N, Salles JP, Tauber M. What can we learn from PWS and SNORD116 genes about the pathophysiology of addictive disorders? *Mol Psychiatry*. 2021 Jan;26(1):51-59.
111. Elliott JP, Cherpes G, Kamal K, Chopra I, Harrison C, Riedy M, Herk B, McCrossin M, Kalarchian M. Relationship between antipsychotics and weight in patients with Prader-Willi syndrome. *Pharmacotherapy* 2015;35(3):260-8.
112. Consoli A, Çabal Berthoumieu S, Raffin M, Thuilleaux D, Poitou C, Coupaye M, Pinto G, Lebbah S, Zahr N, Tauber M, Cohen D, Bonnot O. Effect of topiramate on eating behaviours in Prader-Willi syndrome: TOPRADER double-blind randomised placebo-controlled study. *Transl Psychiatry* 2019 ;9(1):274.
113. Singh D, Wakimoto Y, Filangieri C, Pinkhasov A, Angulo M. Guanfacine Extended Release for the Reduction of Aggression, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms, and Self-Injurious Behavior in Prader-Willi Syndrome-A Retrospective Cohort Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019 May;29(4):313-317.
114. Bull LE, Oliver C, Callaghan E, Woodcock KA. Increased Exposure to Rigid Routines can Lead to Increased Challenging Behavior Following Changes to Those Routines. *J Autism Dev Disord* 2015;45(6):1569-78.
115. Poser HM, Trutia AE. Treatment of a Prader-Willi Patient with Recurrent Catatonia. *Case Rep Psychiatry* 2015;2015:697428.
116. Singh NN, Lancioni GE, Myers RE, Karazsia BT, Courtney TM, Nugent K. A mindfulness-based intervention for self-management of verbal and physical aggression by adolescents with Prader-Willi syndrome. *Dev Neurorehabil*. 2017 Jul;20(5):253-260.
117. Manning KE, Beresford-Webb JA, Aman LCS, Ring HA, Watson PC, Porges SW, Oliver C, Jennings SR, Holland AJ. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS): A novel effective treatment for temper outbursts in adults with Prader-Willi Syndrome indicated by results from a non-blind study. *PLoS One*. 2019 Dec 3;14(12):e0223750.
118. Rice LJ, Woodcock K, Einfeld SL. The characteristics of temper outbursts in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 Nov;176(11):2292-2300.
119. Thuilleaux D, Laurier V, Copet P, Tricot J, Demeer G, Mourre F, Tauber M, Jauregi J. A model to characterize psychopathological features in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 Jan;176(1):41-47.
120. Bull LE, Oliver C, Woodcock KA. Skin Picking in People with Prader-Willi Syndrome: Phenomenology and Management. *J Autism Dev Disord*. 2021 Jan;51(1):286-297.