



Synthèse à destination du médecin traitant

**Extraite du
Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

Syndrome de Prader-Willi

Centre de Référence des maladies rares

PRADORT

**Syndrome de PRAdler-Willi et autres Obésités Rares
avec Troubles du comportement alimentaire**

Mise à jour Septembre 2021

Sommaire

1	INTRODUCTION	3
2	EPIDEMIOLOGIE	3
3	SUSPICION DU DIAGNOSTIC.....	4
4	CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC	4
5	DIAGNOSTIC PRENATAL	5
6	ANNONCE DU DIAGNOSTIC.....	5
7	PRISE EN CHARGE.....	5
8	SUIVI.....	7
9	SITUATIONS D'URGENCE.....	8
10	CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES	8
11	EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT.....	8
12	INFORMATIONS UTILES.....	9

1 Introduction

Le Syndrome de Prader-Willi (SPW) décrit en 1956 par Prader, Labhart et Willi est un trouble complexe du neurodéveloppement d'origine génétique lié à un défaut d'expression de certains gènes soumis à empreinte maternelle dans la région chromosomique 15q11-q13 transmise par le père. Le SPW est caractérisé par une hypotonie néonatale sévère, des troubles précoces de l'oralité, une obésité précoce, des anomalies endocriniennes et métaboliques, des signes de dysautonomie, une déficience intellectuelle (DI) le plus souvent légère ou modérée, des troubles du comportement, un déficit des habiletés sociales, des troubles des apprentissages et des troubles psychiatriques. Ces symptômes associés à des degrés divers chez les personnes expliquent les conséquences majeures pour les patients et les familles avec une morbidité et une mortalité élevées à tout âge, et les difficultés de prise en charge pour les soignants.

La caractéristique du syndrome est la trajectoire développementale particulière qui débute par un défaut de succion-déglutition chez le nouveau-né associé à un comportement proche de l'anorexie et évolue vers l'apparition d'une prise pondérale excessive avec obésité, hyperphagie et défaut de satiété. On peut ainsi considérer aujourd'hui le SPW comme **un modèle génétique proche « d'une séquence anorexie-boulimie » liée à un trouble du développement et un dysfonctionnement de l'hypothalamus.**

Le diagnostic fait précocement depuis plus de 10 ans, dès les premiers mois de vie, a permis de décrire finement l'histoire de la maladie et sa complexité et en particulier **les phases nutritionnelles successives** décrites en 2011 qui rendent compte de cette histoire naturelle particulière. En l'absence de prise en charge multidisciplinaire précoce et adaptée, on observe toujours l'apparition d'une prise de poids excessive et d'une obésité précoce dont la sévérité attire l'attention. **L'obésité** de par ses complications est très souvent impliquée dans les causes de décès. **La prévention de l'obésité et de ses complications** reste donc une priorité dans la prise en charge de ces personnes.

Le tableau est variable au cours de la vie et d'un individu à l'autre et est fortement influencé par **l'environnement** et la prise en charge qui doit être multidisciplinaire, intégrant **une approche somatique et psychique** et un accompagnement des familles tout au long de la vie.

2 Epidémiologie

Une enquête française publiée en 2017 a permis de confirmer le chiffre d'incidence à la naissance autour de 1/20000 et de montrer que l'âge au diagnostic en période néonatale est de **18 jours en moyenne**. Cependant il existe encore quelques cas où le diagnostic n'est pas fait en période néonatale. Aujourd'hui les nouveaux diagnostics sont faits dans la grande majorité des cas à la naissance.

3 Suspicion du diagnostic

- **À la naissance** ou pendant la période néonatale, le diagnostic de SPW doit être évoqué chez tous les enfants présentant une **hypotonie sévère** et inexplicable observée dès la naissance ou dans les premiers jours de vie.
- **Pendant l'enfance**, le diagnostic doit être évoqué chez **tout enfant obèse avec une déficience intellectuelle (DI)** le plus souvent légère ou modérée ayant des troubles des apprentissages, **avec une histoire néonatale d'hypotonie**.
- **Chez l'adolescent et l'adulte**, le diagnostic est à évoquer en présence de troubles du comportement et/ou psychiatriques associés à une obésité avec **des troubles du comportement alimentaire** évocateurs du SPW, une petite taille et un impubérisme complet ou partiel.

4 Confirmation du diagnostic

Le diagnostic génétique **confirme la suspicion clinique et doit identifier les sous types génétiques** conséquences de mécanismes différents.

- La première étape repose sur un test génétique simple consistant à **analyser la méthylation du gène SNRPN** (Small Nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N). Ce test, très performant, doit être utilisé en première ligne car il permet de confirmer s'il existe ou pas une anomalie liée à l'empreinte, ce qui est observé dans 99% des cas de SPW.
- Une fois le diagnostic de SPW confirmé, il est indispensable de préciser le **mécanisme génétique** c'est-à-dire identifier le **sous type génétique** et d'assurer un conseil génétique. De nombreux laboratoires de génétique sont en mesure de réaliser le diagnostic génétique de presque tous les cas de SPW. A la naissance 50% des nourrissons présentent une **délétion (DEL)** et 45% une **disomie uniparentale maternelle (DUPm)**. Ce sont les deux formes génétiques les plus fréquentes dont le risque de récurrence est faible et proche de celui de la population générale. Une **anomalie primaire de l'empreinte** et un **réarrangement chromosomique (caryotype nécessaire)** sont beaucoup plus rares mais avec un risque de récurrence élevé (pouvant aller jusqu'à 50% dans le cadre de microdélétion du centre d'empreinte) ce qui justifie de les rechercher et de réaliser un caryotype systématique.
- Pour les cas rares qui ne sont pas expliqués par les anomalies les plus fréquentes, des laboratoires référents peuvent prendre le relais (liste en annexe 1). Cela est aussi justifié lorsque la génétique est négative alors que le tableau clinique est très évocateur. Dans ces cas on recherchera une mutation du **gène MAGEL2 (syndrome de Schaaf-Yang)** et plus rarement une mutation du **gène SNORD116**. Ces deux gènes sont situés dans la région chromosomique 15q11-q13 et donnent le même tableau clinique à la naissance.

5 Diagnostic prénatal

Cette situation de suspicion de diagnostic prénatal est actuellement rare mais sa fréquence augmente. Les signes sont tardifs au cours du dernier trimestre de la grossesse. Dans 99 % des cas, il n'y a pas d'autre cas dans la famille. Le diagnostic prénatal est proposé devant **un syndrome d'immobilisme fœtal du dernier trimestre de la grossesse**, associé ou non à un hydramnios, une diminution de mouvements fœtaux et/ou signes d'arthrogrypose à l'échographie (anomalie des pouces et des pieds varus).

6 Annonce du diagnostic

Dans tous les cas il est recommandé que l'annonce soit faite en présence ou au minimum avec la collaboration très étroite d'un professionnel qui connaît la maladie.

Une consultation par un pédiatre endocrinologue est recommandée rapidement après l'annonce du diagnostic en période néonatale. L'annonce du diagnostic doit être faite progressivement et souvent en plusieurs étapes. On explique aux parents dans un premier temps que le SPW est lié à un dysfonctionnement hypothalamique. Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité est indispensable et l'association de patients (Prader-Willi France) peut être extrêmement utile.

7 Prise en charge

Le SPW est un trouble complexe du neurodéveloppement avec une trajectoire développementale très particulière. Il est souhaitable d'intégrer pour chaque patient et à chaque étape les **aspects somatiques, psychiatriques, et développementaux** de la maladie. La **composante sociale et éducative** est indispensable tout au long du suivi **en associant le patient et la famille** à chaque décision. La **prise en charge multidisciplinaire** permet de hiérarchiser les priorités à chaque étape et de mettre en place un maillage de professionnels formés autour du patient pouvant assurer un suivi de proximité en lien étroit avec les professionnels des structures et établissements médico-sociaux et la famille.

Professionnels impliqués :

Pour les enfants :

- Médecins impliqués dans la majorité des cas : néonatalogue, généticien.ne, médecin généraliste, pédiatre endocrinologue, neuropédiatre, pédiatre oto-rhino-laryngologiste (ou autre médecin ayant une orientation en phoniatry et une expertise sur les troubles de l'oralité), pédopsychiatre, orthopédiste, chirurgien.ne (chirurgie de la cryptorchidie), médecin ayant une expertise sur les troubles du sommeil de l'enfant.
- Autres médecins pouvant être impliqués : pneumologue, médecin rééducateur, gastro-entérologue, chirurgien.ne-dentiste et orthodontiste, ophtalmologue.

- En plus de ces professionnels interviennent le médecin scolaire et le médecin de PMI chez l'enfant et la mise en place d'une aide sociale, éducative et familiale.
- Paramédicaux : diététicien.ne, masseur.se-kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute, orthoptiste, psychomotricien.ne, psychologue, éducateur.trice, éducateur.trice médicosportif.ve ou enseignant.e en activité physique adaptée (APA), assistant.e social.e, technicien.ne de l'intervention sociale et familiale (TISF).

Pour les adultes :

- Médecins impliqués dans la majorité des cas : médecin généraliste, médecin spécialiste en endocrinologie/diabétologie/nutrition, psychiatre, gynécologue, médecin spécialiste des troubles du sommeil, pneumologue, médecin rééducateur, orthopédiste, généticien.ne.
- Autres médecins impliqués selon les besoins : cardiologue, neurologue, dermatologue, angiologue, urologue, gastroentérologue, oto-rhino-laryngologiste.
- Paramédicaux : psychologue, diététicien.ne, orthophoniste, masseur.se-kinésithérapeute, ergothérapeute, éducateur.trice, éducateur.trice médicosportif.ve ou enseignant.e APA, assistant.e social.e et TISF, pédicure.

S'appuyer sur l'organisation des soins existante

A tout âge, au sein des Centres de référence (CRMR) et des Centres de compétence (CCMR) pour le Syndrome de Prader-Willi et autres obésités rares avec troubles du comportement alimentaire (centre PRADORT), **les liens avec les centres de la filière DéfiScience** (comprenant les centres des maladies rares à expression psychiatrique) et/ou les **centres spécialisés et/ou intégrés (CSO/CIO) pour l'obésité** sont cruciaux. Les équipes relais handicap rares (ERHR) peuvent être sollicitées lors de situations complexes pour faire le lien entre les CRMR/CC PRADORT, les structures et établissements médicosociaux et les familles.

Objectifs globaux de la prise en charge

- Optimiser le développement somatique et psychique et améliorer la qualité de vie des patients en allégeant le quotidien de leur famille à tous les âges.
- Prévenir les situations d'urgence somatiques ou psychiatriques en optimisant la formation et les connaissances des familles.
- Prévenir et prendre en charge l'obésité et ses complications.
- Prendre en charge les troubles du comportement alimentaire en expliquant la notion **d'addiction alimentaire** et l'importance du **contrôle de l'accès à la nourriture**.
- Evaluer régulièrement et prendre en charge la DI dans toutes ses dimensions, cognitive, troubles des apprentissages, les troubles des habiletés sociales, de la communication, de la pragmatique et les troubles de la régulation des émotions ;
- Dépister précocement (avant l'adolescence) les troubles du comportement, les troubles psychiatriques, les prévenir et les prendre en charge par la mise en place précoce d'un suivi psychiatrique.

- Dépister et prendre en charge les autres comorbidités et en particulier les troubles endocriniens et métaboliques, les troubles du sommeil, les troubles orthopédiques, les troubles de l'oralité, la dysphagie et les troubles gastro-intestinaux.
- Optimiser l'intégration sociale, scolaire et professionnelle.

De manière synthétique :

Chez le jeune enfant il s'agit de prendre en charge l'hypotonie, les troubles de l'oralité (la prise en charge orthophonique doit être extrêmement précoce, dès le diagnostic), des habiletés sociales et de la communication (en s'appuyant sur les méthodes de communication alternative augmentative), les déficits endocriniens (traitement par hormone de croissance débuté dans la première année de vie) et assurer une prise de poids et un développement optimum, dépister et prendre en charge les comorbidités orthopédiques et les troubles du sommeil (y compris respiratoires).

Chez l'enfant plus grand et l'adolescent : on poursuit les mêmes prises en charge en favorisant les apprentissages, en prévenant l'obésité et en assurant un environnement alimentaire cadrant et bienveillant pour prendre en charge les troubles du comportement alimentaire. On met en place un suivi préventif psychologique et psychiatrique, rééducatif et éducatif en assurant un mode de vie favorisant l'activité physique et en dépistant les comorbidités.

Chez l'adulte : la prise en charge est centrée par l'obésité ainsi que ses comorbidités et les troubles psychiatriques et doit aussi tenir compte des autres comorbidités qui sont plus nombreuses que chez l'enfant et peuvent s'aggraver. L'organisation précoce de la transition de la pédiatrie vers les services d'adulte est un point clé pour éviter les ruptures de suivi.

L'évaluation et le suivi psychiatrique se font comme un **continuum et de manière très précoce dans une approche préventive et de dépistage** et les liens entre les équipes de pédopsychiatrie et psychiatrie adultes sont essentiels (cf sections enfants et adolescents).

8 Suivi

Les patients sont suivis **au quotidien par leur médecin** traitant en lien avec le centre de compétence (CCMR) le plus proche et par un des 3 sites du CRMR si besoin. Les trois sites du CRMR travaillent en lien étroit avec des réunions régulières à distance et en présentiel plusieurs fois par an et des réunions nationales de concertation pluridisciplinaire (RCP) tous les mois. L'association Prader-Willi France est associée très régulièrement à ces réunions. Le suivi est trimestriel puis semestriel pour le jeune enfant et l'enfant/adolescent puis au moins annuel pour les adultes.

La composante sociale et les liens avec les professionnels du handicap dans le champ du médicosocial sont indispensables tout au long du suivi. La complexité et la fragilité de ces patients justifient cette prise en charge multidisciplinaire cohérente tout au long de la vie dont le but est d'améliorer la qualité de vie des patients en leur permettant **d'acquérir des autonomies possibles** (et pas l'Autonomie avec un grand A), d'alléger le quotidien de leur

famille et de diminuer la morbidité. Des documents sont disponibles sur le site Internet du centre de référence récemment restructuré. En 2014, un guide des pratiques partagées a été écrit, mis en ligne et publié par l'association Prader-Willi France et le CRMR en lien avec les établissements médico-sociaux.

Le médecin traitant demande une **carte de soins et d'urgence** au nom du patient au centre de référence (<http://www.chu-toulouse.fr/-prader-willi->) et explique au patient et à l'entourage la nécessité de conserver précieusement cette carte et de l'utiliser notamment lors des admissions en urgence dans des établissements de soins pour favoriser l'accueil et améliorer l'efficacité de la prise en charge.

9 Situations d'urgence

Une vigilance particulière doit être mise en place concernant les **situations d'urgence** :

- Les complications respiratoires et cardio-vasculaires
- Les complications digestives
- Les complications hydro électrolytiques aiguës
- Les urgences psychiatriques
- En cas d'hospitalisation et après chirurgie :
 - Favoriser l'accueil d'une personne proche du malade (aidant) dans le service dans un cadre ferme et bienveillant
 - Le dysfonctionnement hypothalamique peut perturber la thermorégulation, la sensation de soif et la régulation des systèmes cardiovasculaire et digestif. Il faut savoir qu'une température normale est possible en cas d'infection même grave et que, du fait de la possibilité d'un seuil élevé de la tolérance à la douleur, les plaintes sont rares. La palpation abdominale doit être systématique et quotidienne. La reprise d'une activité physique doit être très rapide.

10 Contre-indications médicamenteuses

- Des réactions prolongées et/ou exacerbées peuvent être observées lors de la prise de certains médicaments notamment les psychotropes et il est recommandé de débiter toujours à de faibles doses
- Ne pas utiliser de benzodiazépines ou tout autre médicament dépresseur respiratoire

11 Education thérapeutique du patient

Des programmes **d'éducation thérapeutique du patient** ont été et vont être mis en place dans les sites du CRMR et pourront être déclinés dans les CCMR. Ils permettent d'accompagner les patients et leur famille tout au long de la vie.

12 Informations utiles

Organisation des soins

- Centre de référence maladies rares PRADORT : <http://www.chu-toulouse.fr/-prader-willi->
- Liste des centres de compétence et référence PRADORT : <https://www.defiscience.fr/filiere/cartographie/>
- Site de la Filière maladies rares DéfiScience : <https://www.defiscience.fr>
- Liste des CSO : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/obesite/article/les-centres-specialises-d-obesite>

Lien médico-social et associations de patients

- Association Prader-Willi France : <https://www.prader-willi.fr/>
- Guide des pratiques partagées : <http://guide-prader-willi.fr/>
- Equipes relais handicaps rares : <https://www.gnchr.fr/reseau-acteurs-nationaux-regionaux-locaux/les-equipes-relais-handicaps-rares>