

SYNTHESE POUR LE MÉDECIN TRAITANT

Protocole national de diagnostic et de soins Syndrome de Prader-Willi

Janvier 2012

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique complexe, faisant intervenir plusieurs mécanismes, aboutissant à un défaut d'expression des gènes de la région du chromosome 15q11-q13 d'origine paternelle, gènes soumis à l'empreinte parentale. Le syndrome associe : une hypotonie néonatale sévère, des difficultés alimentaires initiales puis l'apparition précoce d'une obésité morbide associée à une hyperphagie, une petite taille, un hypogonadisme, des troubles des apprentissages, des problèmes de comportement, des troubles psychiatriques avec des conséquences graves et induisant des difficultés majeures de prise en charge pour les patients, les familles, et les soignants.

SUSPICION DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic doit être évoqué devant les signes suivants :

- à la naissance ou pendant la période néonatale, chez tous les enfants présentant une hypotonie sévère et inexplicée. À cet âge, la présence d'une lèvre supérieure fine, d'yeux en amande, d'acromicrie (petites mains et petits pieds), et d'anomalies génitales suggère fortement le diagnostic clinique, qui doit être confirmé par l'analyse génétique ;
- pendant l'enfance, chez tout enfant obèse ayant des troubles des apprentissages, et/ou un retard de taille ou un ralentissement de la croissance, et/ou les traits dysmorphiques spécifiques cités plus haut, et une histoire néonatale d'hypotonie. Le test génétique à la recherche du SPW ne doit pas être réalisé de façon systématique chez tout enfant qui présente une obésité ;
- chez l'adolescent et l'adulte en présence de troubles du comportement et/ou psychiatriques associés à une obésité avec impulsivité alimentaire et un impubérisme complet ou partiel.

Le diagnostic devrait être fait en période néonatale. Actuellement la plupart des cas sont diagnostiqués dans les 2 premiers mois de vie. Cela permet d'introduire de façon précoce des thérapies et une prise en charge adaptée permettant de réduire la morbidité et en particulier de prévenir l'apparition précoce de l'obésité. Cela a pour conséquence non seulement d'améliorer la qualité de vie des patients mais

aussi de diminuer les difficultés rencontrées par les familles et les soignants en mettant en place un accompagnement de l'entourage.

CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic est confirmé par un test génétique.

- Il existe plusieurs lésions génétiques à l'origine du syndrome de Prader-Willi dont les principales sont la délétion (environ 60-70 % des cas) et la disomie uniparentale maternelle (environ 25 % des cas).
- L'hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) permet de détecter les délétions d'origine paternelle dans la région du chromosome 15q11-q13 mais elle ne détecte pas les autres types de lésions génétiques :
 - ▶ si la FISH est positive, elle permet d'affirmer un diagnostic de Prader-Willi par délétion d'origine paternelle ;
 - ▶ si la FISH est négative, le diagnostic de Prader-Willi ne peut pas être exclu. Il est nécessaire de poursuivre les investigations par une étude du profil de méthylation de l'ADN.
- L'analyse de la méthylation de l'ADN par une technique de biologie moléculaire permet de confirmer le défaut d'expression des gènes paternels dans la région 15q11-q13 (quel que soit le type de lésion). Un profil de méthylation normal dans la région 15q11-q13 permet d'exclure le diagnostic de Prader-Willi.
- Si le diagnostic clinique est très évocateur alors que le profil de méthylation est normal, le patient présente un SPW-like et doit être orienté vers une équipe spécialisée.

DIAGNOSTIC PRENATAL

Le diagnostic prénatal doit être évoqué devant un syndrome d'immobilisme foetal du dernier trimestre de la grossesse, associé ou non à un hydramnios. Ce diagnostic peut conduire à une interruption médicale de grossesse car il s'agit d'une maladie grave avec des répercussions majeures sur la personne et son entourage pour laquelle aucun traitement curatif n'est actuellement disponible.

PRISE EN CHARGE

Aujourd'hui le diagnostic est le plus souvent réalisé en période néonatale. La complexité de la maladie requiert une prise en charge multidisciplinaire tout au long de la vie comportant au minimum : pédiatre endocrinologue, endocrinologue d'adulte et psychiatre/pédopsychiatre en lien avec le médecin traitant.

Les objectifs de la prise en charge et du suivi sont les suivants :

- optimiser le développement somatique et psychique et améliorer la qualité de vie des patients et des familles à tous les âges ;
- prévenir et/ou prendre en charge l'obésité et les troubles du comportement alimentaire ;

- dépister et prendre en charge les comorbidités et en particulier les troubles orthopédiques, les troubles du sommeil et autres complications liées à l'obésité ;
- dépister et prendre en charge les anomalies endocriniennes (en particulier optimiser la croissance et prendre en charge l'hypogonadisme) ;
- dépister précocement les troubles du comportement, les troubles psychiatriques et les prendre en charge ;
- prévenir les situations d'urgence somatiques (respiratoires, digestives) ou psychiatriques en optimisant la formation et l'éducation des familles ;
- optimiser l'intégration sociale, scolaire et professionnelle.

SUIVI

- Les nourrissons doivent être suivis tous les 3 mois dans les centres de compétence (CC) ou de référence (CR) si possible ou par des médecins connaissant bien le syndrome et en relation avec les centres de compétence/référence.
- Après la première année, le suivi dans ces centres est au minimum semestriel en l'absence d'événements particuliers et ceci tout au long de la vie.
- Les patients doivent être suivis par un endocrinologue (pédiatre endocrinologue pour les enfants et endocrinologue-diabétologue d'adulte pour les adultes). Celui-ci coordonne une équipe multidisciplinaire comprenant : diététicienne, ORL et/ou phoniatre, orthopédiste, psychologue ou psychiatre et si besoin d'autres spécialistes en fonction des troubles associés et des prises en charge mises en place.
- Le médecin traitant dépiste les changements dans l'évolution du patient (prise de poids, difficultés d'apprentissage, troubles du comportement, etc.) et de son entourage et signale au CR/CC les évolutions défavorables qui pourraient justifier l'adaptation de la prise en charge par le CR/CC.
- Le médecin traitant prend en charge les événements intercurrents (maladies, modification du comportement, adaptation médicamenteuse) en relation avec l'endocrinologue et le psychiatre.
- Ces patients sont fragiles et ont une morbidité et une mortalité élevées à tout âge de la vie. Ils présentent souvent une insensibilité à la douleur qui peut masquer des maladies graves, des troubles hypothalamiques avec absence de fièvre même lors d'infections sévères, des troubles du comportement qui peuvent retarder ou égarer le diagnostic. Ils sont très sensibles aux médicaments (en particulier les psychotropes), ce qui justifie l'utilisation de posologies de départ plus faibles.

INFORMATIONS UTILES

- Informations générales – source Internet : <http://www.orphanet.net> (rubrique Prader-Willi).
- Centre de référence du syndrome de Prader-Willi – source Internet : <http://www.chu-toulouse.fr/-prader-willi->.
- Association Prader-Willi France – source Internet : <http://www.prader-willi.fr>.

HAS

Ce document présente la fiche de synthèse pour le médecin traitant du PNDS :

« Syndrome de Prader-Willi » - Janvier 2012

Le guide médecin et la liste des actes et prestations sont consultables dans leur intégralité sur www.has-sante.fr