

# CE QU'IL FAUT RETENIR DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) DU SYNDROME DE PRADER-WILLI (SPW)

par **Maithé TAUBER**<sup>1,2</sup> (Toulouse)

- *Le PNDS a été publié par la HAS en 2012 mais sa rédaction avait été terminée en 2010. La mise à jour du PNDS s'imposait du fait de nombreuses publications au cours des 10 dernières années. Ce texte résume ce nouveau PNDS sur le SPW publié en octobre 2021 par la HAS (Haute Autorité de Santé - Syndrome Prader-Willi ([has-sante.fr](http://has-sante.fr))) en insistant sur les points essentiels : l'histoire naturelle avec la notion de trajectoire, la génétique et les mutations portant sur certains gènes de la région SPW, la prise en charge, principes et organisation des soins, les objectifs globaux à chaque âge. Enfin une revue synthétique et critique de la littérature est présentée sur le traitement de l'adulte par hormone de croissance, l'hypogonadisme, le diabète, le déficit corticotrope, la dysphagie et les troubles gastro-intestinaux, les troubles du sommeil, la dysautonomie, la scoliose, l'hyponatrémie, la chirurgie bariatrique, âge et causes des décès, les corrélations génotype-phénotype et l'approche des troubles psychiatriques.*

**Mots-clés** : Syndrome de Prader-Willi, organisation des soins, revue de la littérature.

## PRÉSENTATION GÉNÉRALE DU SYNDROME

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 (1). La prévalence à la naissance est environ de 1/20 000 (2). Le SPW est caractérisé par une hypotonie néonatale sévère, des troubles de la succion / déglutition, 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. D'autres comorbidités sont fréquentes et sont décrites dans le *tableau 1*. 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 (3), et les difficultés de prise en charge pour les soignants.

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, psychique et éducative avec un accompagnement des familles tout au long de la vie.

Le PNDS a été publié par la HAS en 2012 mais sa rédaction avait été terminée en 2010. La mise à jour du PNDS s'imposait du fait de nombreuses publications au cours des 10 dernières années.

Tableau 1. - **Signes cliniques du Syndrome de Prader-Willi**

<p><b>Troubles endocriniens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obésité précoce (en l'absence de prise en charge) avec hyperphagie et déficit de satiété.</li> <li>- Déficiences hypophysaires : déficit en hormone de croissance (100% chez l'enfant), hypogonadisme (100%) à la naissance, cryptorchidie et micropénis chez les garçons, hypoplasie des petites lèvres chez la fille, retard pubertaire et puberté toujours incomplète avec infertilité chez l'homme et quelques rares cas de grossesses chez les femmes, hypothyroïdie centrale (30 to 80%), très rare déficit corticotrope (&lt;10%).</li> <li>- Adrénarche prématurée (30%).</li> <li>- Puberté précoce ou prématurée, rares mais pas exceptionnelles (toujours incomplète et nécessité d'un traitement dans certains cas).</li> <li>- Hyperghrélinémie dès la naissance, persistant à tous les âges de la vie.</li> <li>- Taux élevés d'ocytocine avec défaut du système ocytocinergique.</li> <li>- Diabète : 25 % si obésité, il peut débuter à l'adolescence.</li> </ul>
<p><b>Déficience intellectuelle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Légère ou modérée sur le plan cognitif avec un QI autour de 70.</li> <li>- Retard de développement psychomoteur, marche vers 2 ans en moyenne.</li> <li>- Troubles des apprentissages.</li> <li>- Troubles de la communication et du langage, rares cas de dysarthrie.</li> <li>- Déficit des habiletés sociales et de la théorie de l'esprit (capacité à inférer l'esprit de l'autre).</li> <li>- Rares cas de vrais troubles du spectre autistique.</li> <li>- Troubles de la régulation émotionnelle.</li> <li>- Labilité de l'humeur et haut niveau d'anxiété.</li> <li>- Grattages cutanéomuqueux surtout chez les adolescents et les adultes.</li> <li>- Troubles psychiatriques.</li> </ul>
<p><b>Dysautonomie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles respiratoires du sommeil : SAOS avec apnées centrales et obstructives.</li> <li>- Troubles du sommeil : hypersomnie diurne excessive, hypersomnie, narcolepsie, cataplexie.</li> <li>- Dysphagie and troubles gastro-intestinaux.</li> <li>- Troubles hydroélectrolytiques : hyponatrémie, hypodipsie ou polydipsie.</li> <li>- Troubles de la régulation thermique.</li> <li>- Troubles cardiovasculaires : troubles de la fréquence cardiaque, hypotension orthostatique.</li> <li>- Salive peu abondante et épaisse.</li> <li>- Troubles de la sensibilité à la douleur.</li> </ul>
<p><b>Comorbidités</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypotonie : probablement d'origine centrale, sévère chez le nourrisson mais qui reste présente toute la vie avec une sévérité moindre.</li> <li>- Problèmes orthopédiques.</li> <li>- Scoliose : 2 pics, avant 4 ans (30%) et à la puberté (50%).</li> <li>- Cyphose surtout si obésité.</li> <li>- Dysplasie de hanche 15%.</li> <li>- Epilepsie 20%.</li> <li>- Lymphœdème, avec un fort risque d'érysipèle.</li> <li>- Ophtalmologiques : myopie, hyperopie, strabisme.</li> <li>- Dentaires : anomalie de l'email.</li> </ul>

## ÉLÉMENTS DU NOUVEAU PNDS

Ce texte résume ce nouveau PNDS sur le SPW publié en octobre 2021 par la HAS (Haute Autorité de Santé - Syndrome Prader Willi (has-sante.fr)) en insistant sur les points essentiels :

**L'histoire naturelle.** Le SPW est caractérisé par une trajectoire développementale particulière avec une triple dimension nutritionnelle, endocrinienne/métabolique et comportementale. Sur le plan nutritionnel 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.

**La génétique.** Des mutations ponctuelles de certains gènes de la région chromosomique 15q11-q13 sur le chromosome paternel ont été décrites : des mutations du gène **MAGEL2** sont responsables du syndrome de Schaaf-Yang qui est comparable au phénotype SPW en période post-natale avec une évolution différente caractérisée par des troubles autistiques plus sévères et une plus faible fréquence d'obésité. Des micro-délétions du gène **SNORD116** sont responsables d'un phénotype très proche du SPW. Le diagnostic prénatal est proposé devant un **syndrome d'immobilisme fœtal du dernier trimestre de la grossesse**, retrouvé dans moins de 30 % des cas et pouvant être associé à un hydramnios comprenant une diminution de mouvements fœtaux et/ou signes d'arthrogrypose à l'échographie (anomalie des pouces et des pieds varus).

### **La prise en charge**

- *Les bases.* 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. Le *tableau 2* liste les professionnels impliqués.
- *Une organisation de soins qui s'appuie sur l'existant (fig 1).* A tout âge, au sein des Centres de référence (CRMR) et des Centres de compétence (CCMR) PRADORT, les liens

Tableau 2. - **Professionnels impliqués dans la prise en charge des patients avec SPW**

#### **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 dans les troubles de l'oralité), pédopsychiatre, orthopédiste, chirurgien.ne viscéral.e (chirurgie de la cryptorchidie), médecin ayant une expertise dans 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 :**

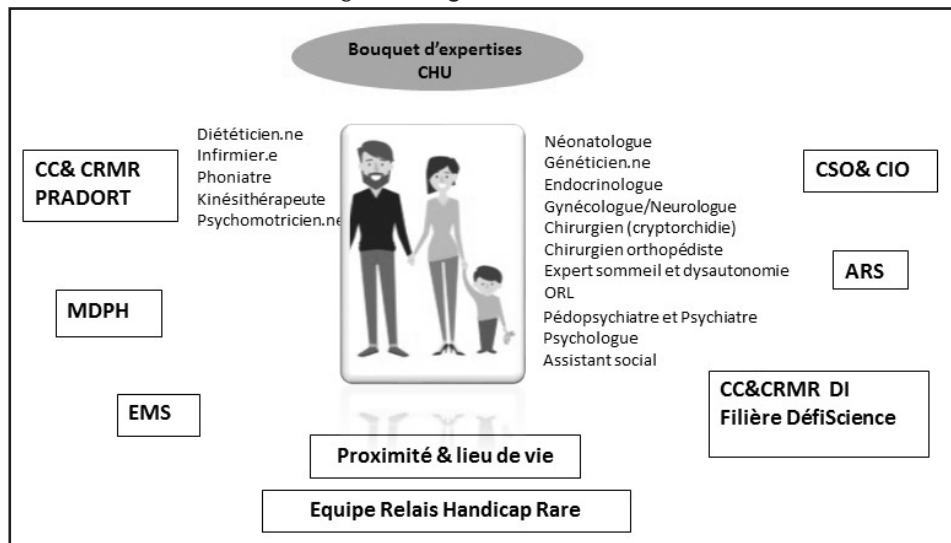
- Médecins impliqués dans la majorité des cas : médecin généraliste, médecin spécialiste en endocrinologie/diabétologie/nutrition, psychiatre, gynécologue, médecin spécialiste des troubles du sommeil, pneumologue, médecin rééducateur, orthopédiste, généticien.ne.
- Autres médecins impliqués selon les 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.

avec les centres de la filière DéfiScience et en particulier les centres « déficience intellectuelle (DI) rare et maladies rares à expression psychiatrique » et 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 établissements et structures médico-sociales et les familles.

➤ *Des objectifs globaux :*

- optimiser le développement somatique et psychique et améliorer la qualité de vie des patients en diminuant le fardeau des familles à tous les âges ;
- prévenir les situations d'urgence somatiques ou psychiatriques en optimisant la formation et l'éducation des familles ;
- prévenir et prendre en charge l'obésité et ainsi ses complications ;
- prendre en charge les troubles du comportement alimentaire en s'appuyant sur la notion d'addiction alimentaire et l'importance du contrôle de l'accès à la nourriture ;
- évaluer 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 ;

Figure 1. - **Organisation des soins**



CCMR centre de compétence PRADORT  
 CRMR centre de référence PRADORT  
 MDPH : maison départementale du handicap  
 EMS : établissements médico-sociaux

DI : déficience intellectuelle  
 CSO : centre spécialisé obésité  
 CIO : centre intégré obésité  
 ARS : agence régionale de santé

- optimiser l'intégration sociale, scolaire et professionnelle.

➤ *En pratique*

- **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 et de manière optimale avec un expert phoniatre), 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 souvent après le 5<sup>ème</sup> mois) 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 sur l'obésité ainsi que ses comorbidités et les troubles psychiatriques et doit aussi tenir compte des autres comorbidités qui sont plus nombreuses et plus sévères que chez l'enfant. 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.

➤ *Le suivi.*

Un tableau de suivi avec les évaluations à tout âge a été rajouté dans le PNDS actualisé. **La composante sociale et les liens avec les professionnels du handicap dans le champ du médico-social 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 CRM 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, prévenir les décompensations et améliorer l'efficacité de la prise en charge.

## **TRAITEMENTS ET PRISES EN CHARGE SPÉCIFIQUES**

Le PNDS a permis de mettre à jour les connaissances accumulées ces dix dernières

années et un argumentaire a regroupé sous forme de tableau les données essentielles sur 13 thèmes (tableau 3).

**Le traitement par hormone de croissance (GH) chez l'adulte.** Au vu des données positives sur le traitement par GH 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 Diseases (4) 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 GH 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.

**Hypogonadisme et traitement par stéroïdes.** Les articles concernant les femmes sont moins nombreux que ceux concernant les hommes. Deux articles de synthèse sont parus après la publication du PNDS (4, 5). Le traitement hormonal substitutif chez les patients avec un SPW doit être adapté individuellement en fonction du développement pubertaire,

Tableau 3. - **Revue de la littérature**

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 gastro-intestinaux	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
Corrélations génotype phénotype	Données actuelles sur les différences phénotypiques entre les 2 sous-types génétiques (délétion/non délétion).	11
Psychiatrie	Nouveaux concepts et nouveaux traitements.	15

des taux hormonaux, de la densité minérale osseuse (DMO) et des besoins affectifs et sociaux des personnes. Pour les femmes il est intéressant de doser l'inhibine pour évaluer le risque potentiel de grossesse.

**Le diabète.** La prévalence du diabète est de 25 % chez les personnes en situation d'obésité. L'adolescence est une période critique avec un âge moyen de découverte du diabète à 16 ans. 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 avec SPW.

**Le déficit corticotrope.** La fréquence est très faible chez l'adulte d'après une étude rétrospective européenne (< 2 %) comme chez l'enfant (< 10 %) et il n'y a pas de consensus sur le traitement préventif en particulier lors de chirurgie (6). Il semble que le pic de cortisol soit plus tardif sous insuline.

**Dysphagie, troubles gastro-intestinaux et grattage rectal.** La dysphagie est quasi-constante tout au long de la vie et n'est pas l'apanage des nourrissons. Les signes cliniques sont peu rapportés par les patients et leur entourage mais on peut les identifier en les recherchant de manière systématique. La radioscopie de déglutition doit être faite de façon systématique à tout âge et a fortiori s'il existe des signes cliniques tels que mérycisme, épisodes récurrents de mauvaise haleine, régurgitations, fausses-routes ou infections pulmonaires fréquentes. Les conséquences de la dysphagie peuvent être graves, fausses-routes avec étouffements, risque de décès, inhalations répétées à bas bruit avec risque d'infection pulmonaire. La constipation est très fréquente chez les patients avec SPW associée à un temps de transit gastro-intestinal augmenté, une incontinence fécale passive qui doit être évaluée. Les grattages rectaux sont souvent méconnus car cachés par le patient et/ou son entourage et peuvent entraîner de lésions locales et une anémie chronique.

**Troubles du sommeil.** Le SPW est une maladie génétique responsable de troubles du sommeil variés. Les signes les plus fréquents sont une somnolence diurne excessive associée ou non à des troubles respiratoires du sommeil (SAOS) qui ne sont pas toujours associés à l'obésité, une hypersomnie, une narcolepsie, narcolepsie/hypersomnie, une cataplexie (pas toujours associée à une narcolepsie) surtout retrouvée chez l'enfant jeune. Les taux d'orexine dans le LCR sont diminués et inversement corrélés au score d'Epworth (questionnaire évaluant la somnolence diurne excessive). Les questionnaires de sommeil doivent être adaptés à l'âge et ces troubles doivent être évalués régulièrement avec des polysomnographie (PSG) (intérêt des PSG de longue durée chez l'adulte) et des tests de latence d'endormissement si endormissement diurne excessif. Des thérapeutiques peuvent être utilisées avec une approche multidisciplinaire et sont très souvent efficaces.

**Système nerveux autonome.** La dysautonomie fait partie du SPW. Les signes sont variables. Les troubles de la motilité oro-gastro-oesophagienne et intestinaux en font partie ainsi que la dysrégulation de la température, et des troubles cardiovasculaires. Une augmentation de la variabilité de la fréquence cardiaque due à un défaut du tonus sympathique est fréquente ce qui pourrait impliquer une augmentation sous-jacente du risque cardiovasculaire et de mort subite dans le SPW même à un âge précoce et indépendamment de l'obésité.

**Scoliose.** Soixante-dix pour cent des patients présentent une scoliose à l'âge adulte. Il y a deux périodes de développement de la scoliose dans le SPW, avant l'âge 4 ans (scoliose à

début précoce) et à l'adolescence. Le traitement par GH ne semble pas être impliqué dans son développement, à l'inverse le traitement par GH pourrait réduire les complications post-opératoires. L'hyper-ghrelinémie pourrait être impliquée dans l'apparition de la scoliose et son aggravation (7).

**Hyponatrémie.** L'hyponatrémie fait partie des troubles hydroélectrolytiques les plus souvent rencontrés dans le SPW et plus particulièrement chez ceux qui présentent une disomie uniparentale maternelle. L'origine est probablement multifactorielle avec des difficultés de régulation hydroélectrolytique liées à la dysautonomie et peut-être 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 Desmopressine et/ou ajout de psychotropes. Il peut s'agir de cas potentiellement graves pouvant entraîner un décès (8).

**Chirurgie bariatrique.** La chirurgie n'est pas recommandée en dehors de cas exceptionnels qui doivent être discutés avec une équipe experte. En effet, la balance bénéfice-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 ainsi qu'aux difficultés accrues du diagnostic des complications postopératoires (absence de fièvre, diminution du seuil de douleur, difficultés à ressentir et exprimer les plaintes notamment dans le cas du SPW).

**Age et causes de décès.** L'âge de décès est en moyenne de 30 ans. Le risque est élevé à tout âge. Les causes respiratoires sont les plus fréquentes. Le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie est élevé. Les morts subites ou les décès de cause inexpliquée sont autour de 20%.

**Corrélations génotype-phénotype.** Les études récentes confirment des troubles psychiatriques plus sévères chez les patients avec disomie maternelle. D'autres différences sont rapportées et d'autres études sont nécessaires sur d'autres symptômes / comorbidités.

**Troubles psychiatriques.** La revue de la littérature a permis de décrire plus précisément les troubles. Une description avec la grille (Research Domain Criteria (RDoc) permet d'approcher la physiopathologie et l'implication de réseaux neuronaux et de gènes. L'addiction alimentaire pourrait être une grille de lecture pour comprendre l'hyperphagie. De nombreux médicaments ont été utilisés dans des essais cliniques avec comme critère de jugement le questionnaire d'hyperphagie de Dykens. Des prises en charge non médicamenteuses sont également publiées dont l'efficacité n'a pas été prouvée mais qui pourraient être intéressantes pour l'accompagnement des personnes.

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

- Complications respiratoires et cardio-vasculaires
- Complications digestives
- Complications hydro-électrolytiques aiguës
- 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.

#### **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.

## **CONCLUSIONS**

La mise à jour du PNDS a permis :

- une vision dynamique du syndrome avec une triple trajectoire neuro-développementale, endocrinienne et métabolique et comportementale mieux connue, qui explique l'évolution et guide le suivi ;
- une nécessaire continuité de la prise en charge de la naissance à l'âge adulte avec une approche préventive et de dépistage ;
- une prise de conscience forte du rôle majeur de l'environnement dans l'évolution individuelle des personnes et sa nécessaire prise en compte afin d'éviter les ruptures de suivi qui ne surviennent pas qu'à l'adolescence ;
- l'amélioration des connaissances tant sur le plan clinique que physiopathologique ;
- la mise en évidence de comorbidités peu ou non identifiées auparavant et qui nécessitent un dépistage systématique et une prise en charge adaptée tout au long de la vie (par exemple, les troubles de l'oralité que l'on pensait uniquement retrouver chez les jeunes enfants et qui persistent toute la vie) ;
- une organisation des soins améliorée incluant les équipes expertes en obésité sur laquelle s'appuient les CRMR et le CCMR, ainsi que l'apport majeur de la filière Défi-Science et des CRMR et CCMR « Déficience Intellectuelle et Maladies Rares à Expression Psychiatrique » qui permet de mieux organiser la prise en charge et la transition.

Le SPW reste une maladie très complexe et difficile à gérer pour les personnes atteintes, leur famille et les soignants avec de nombreux défis à relever. Des perspectives thérapeutiques nouvelles issues de la recherche nationale et internationale existent et seront intégrées aux prises en charge développées dans ce PNDS. Le défi majeur est de modifier cette trajectoire développementale afin de réduire le nombre et la sévérité des comorbidités somatiques et psychiques et améliorer la qualité de vie de la personne et de son entourage.

**1. Centre de Référence Maladies Rares PRADORT  
(syndrome de PRADer-Willi et autres Obésités Rares  
avec Troubles du comportement alimentaire), Hôpital des  
Enfants, CHU Toulouse, Université Toulouse III**

**2. Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et  
Inflammatoires (Infinity), INSERM UMR1291  
CNRS UMR5051 - Université Toulouse III**

**Adresse pour la correspondance :**  
**E-mail :** tauber.mt@chu-toulouse.fr

■ TAKE HOME MESSAGES FROM THE PNDS ON PRADER-WILLI SYNDROME

■ by **Maithé TAUBER**  
■ (Toulouse - France)

■ ABSTRACT

■ The PNDS was published in 2012 by the HAS but it was implemented in 2010. An update  
■ was then necessary because of the numerous publications on PWS during the last ten years. This  
■ contribution summarizes the PNDS published on line by the HAS on October 2021 (Haute  
■ Autorité de Santé - Syndrome Prader Willi (has-sante.fr) and presents the key-points on the natural  
■ history of the disease and particularly its trajectory, genetics regarding the description of single gene  
■ mutations, recent view of its management, its principles and the importance of the organization of  
■ care and the objectives at different ages. Finally, a synthetic and critical review of the literature  
■ regarding growth hormone treatment in adults, hypogonadism, diabetes mellitus, corticotropin  
■ deficiency, dysphagia and gastro-intestinal issues, sleep disorders, dysautonomia, scoliosis,  
■ hyponatremia, bariatric surgery, age and causes of deaths, genotype-phenotype correlations, and  
■ approaches of psychiatric troubles are provided.

**Key-words:** Prader-Willi syndrome, organization of care, literature review.

**BIBLIOGRAPHIE**

**1. Nicholls RD, Knepper JL.** Genome organization, function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2001; **2**: 153-75. - **2. Bar C, Diene G, Molinas C, Bieth E, Casper C, Tauber M.** Early diagnosis and care is achieved but should be improved in infants with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; **12(1)**: 118. - **3. Pacoricona Alfaro DL, Lemoine P, Ehlinger V, Molinas C, Diene G, Valette M, et al.** Causes of death in Prader-Willi syndrome: lessons from 11 years' experience of a national reference center. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; **14(1)**: 238. - **4. Hoybye C, Holland AJ, Driscoll DJ,** Clinical, Scientific Advisory Board of The International Prader-Willi Syndrome O. Time for a general approval of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; **16(1)**: 69. - **5. Eiholzer U, Stephan A, Fritz C, Katschnig C, Noordam C, Clinical, et al.** Gonadal Hormone Substitution in People with Prader-Labhart-Willi Syndrome: An International Prader-Willi Syndrome Organisation Survey. *Horm Res Paediatr.* 2021; **94(5-6)**: 176-85. - **6. Rosenberg AGW, Pellikaan K, Poitou C, Goldstone AP, Hoybye C, Markovic T, et al.** Central Adrenal Insufficiency Is Rare in Adults With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; **105(7)**. - **7. Pacoricona Alfaro DL, Diene G, Pinto G, Salles JP, Gennero I, Faye S, et al.** Is ghrelin a biomarker of early-onset scoliosis in children with Prader-Willi syndrome? *Orphanet J Rare Dis.* 2021; **16(1)**: 305. - **8. Coupaye M, Pellikaan K, Goldstone AP, Crino A, Grugni G, Markovic TP, et al.** Hyponatremia in Children and Adults with Prader-Willi Syndrome: A Survey Involving Seven Countries. *J Clin Med.* 2021; **10(16)**. - **9. Thuilleaux D, Laurier V, Copet P, Tricot J, Demeer G, Mourre F, et al.** A model to characterize psychopathological features in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018; **176(1)**: 41-7. - **10. 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; **26(1)**: 51-9.