



# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Syndrome de Prader-Willi**

### **Partie 1 – Texte**

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

**PRADORT**

**Mise à jour, Septembre 2021**

## Sommaire

Liste des abréviations .....	4
<b>1. Introduction.....</b>	<b>5</b>
1.1 Définition de la maladie.....	5
1.2 Données épidémiologiques .....	5
1.3 Objectifs du travail.....	6
1.4 Thème du travail.....	6
1.4.1 Questions auxquelles le travail répond.....	6
1.4.2 Questions non abordées .....	6
1.4.3 Populations étudiées.....	6
<b>2. Évaluation initiale .....</b>	<b>6</b>
2.1 Objectifs principaux.....	6
2.2 Professionnels impliqués .....	7
2.2.1 Pour les enfants : .....	7
2.2.2 Pour les adultes : .....	7
2.2.3 Organisation des soins : .....	8
2.3 Signes cliniques faisant évoquer le diagnostic.....	9
2.4 Confirmer le diagnostic et préciser les mécanismes génétiques responsables.....	10
2.4.1 Confirmer le diagnostic .....	10
2.4.2 Préciser les mécanismes génétiques responsables.....	10
2.4.3 Diagnostic de SPW ou SPW-like si le test de méthylation de SNRPN est négatif et le caryotype normal	11
2.4.4 Réaliser un caryotype chez l'enfant et les parents .....	12
2.4.5 Diagnostic différentiel.....	12
2.5 Annonce du diagnostic et conseil génétique.....	12
2.6 Diagnostic prénatal.....	13
2.6.1 Objectifs .....	13
2.6.2 Professionnels impliqués .....	13
2.6.3 Circonstances de diagnostic.....	13
2.6.4 Diagnostic.....	13
2.7 Évaluer les troubles associés .....	14
2.7.1 Dans la première enfance de 0 à 3 ans .....	14
2.7.2 Au-delà de 3 ans.....	17
2.7.3 A l'adolescence .....	20
2.7.4 A l'âge adulte .....	21
2.7.5 Evaluation psychiatrique.....	24
<b>3. Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>26</b>
3.1 Objectifs principaux.....	26
3.2 Professionnels impliqués .....	26
3.3 Les traitements ou prises en charge.....	27
3.3.1 Traitements chirurgicaux et anesthésie .....	27
3.3.2 Traitements pharmacologiques .....	27
3.3.3 Autres traitements .....	34
3.3.4 Prise en charge diététique .....	35
3.3.5 Prise en charge rééducative.....	37
3.3.6 Intérêt d'un suivi éducatif.....	38
3.3.7 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie.....	39
3.3.8 Situations pouvant nécessiter une prise en charge en urgence .....	41
3.3.9 Recours aux associations de patients .....	44
<b>4. Suivi du patient.....</b>	<b>44</b>
4.1 Objectifs principaux.....	44

4.2	Professionnels impliqués .....	45
4.3	Modalités et contenu du suivi .....	45
4.3.1	Modalités des consultations .....	45
4.3.2	Contenu .....	46
4.3.3	Surveillance du traitement par GH et bilan de fin de croissance .....	46
4.3.4	Examens à prévoir, leur fréquence et les objectifs .....	46
<b>5.</b>	<b>Conclusions .....</b>	<b>47</b>
<b>6.</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>48</b>
	Annexe 1. Génétique et diagnostic génétique du syndrome de Prader-Willi .....	48
	Annexe 2. Fiches de recueil de données du CRM PRADORT pour les nouveau-nés et fiches décès pour les patients présentant un SPW.....	53
	Annexe 3. Organisation des soins : s'appuyer sur les organisations et les ressources existantes .....	59
	Annexe 4. Les phases nutritionnelles de Miller .....	60
	Annexe 5. Paramètres respiratoires, données normatives chez l'enfant .....	62
	Annexe 6. Questionnaires de sommeil et échelle d'Epworth .....	63
	Annexe 7. Questionnaire d'hyperphagie de Dykens et questionnaire d'hyperphagie adapté à la recherche clinique. ....	66
	Annexe 8. Protocole de surveillance d'un traitement par Hormone de croissance (GH) chez l'enfant.....	69
	Annexe 9. Protocole de surveillance d'un traitement par hormone de croissance (GH) chez l'adulte à l'exclusion de la transition traitée dans l'annexe 8).....	71
	Annexe 10. Centres de Référence et de Compétence Narcolepsies et Hypersomnies Rares .....	72
	Annexe 11. Protocole de suivi des patients avec un SPW .....	73

## Liste des abréviations

ADBB	Alert Distress BaBy scale
AESH	Accompagnants d'Elèves en Situation de Handicap
ALD	Affection de Longue Durée
AMH	Hormone Anti-Müllérienne
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransferase
APA	Activité Physique Adaptée
AVS	Auxiliaire de Vie Scolaire
CAA	Communication Alternative Augmentative
CC	Centre de Compétence Maladies rares
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CIO	Centre Intégré Obésité
CSO	Centre Spécialisé Obésité
DI	Déficience Intellectuelle
DEXA	Absorptiométrie biphotonique
DUPm	Disomie uniparentale maternelle du chromosome 15
ECG	Electrocardiogramme
EEG	Electroencéphalogramme
ESMS	Etablissement et structures du MédicoSocial
ERHR	Equipe Relais Handicap Rare
ETP	Education Thérapeutique du Patient
GH	Hormone de croissance
GOS	Groupe Opérationnel de Synthèse
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
HGPO	HyperGlycémie Orale Provoquée
HTA	Hypertension Artérielle
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
IM	Intra Musculaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
IME	Institut Médico Educatif
IMPRO	Institut Médico Professionnel
IPWSO	International Prader-Willi Syndrome Organization
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MLPA	Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification
MPR	Médecine Physique et Rééducation
NOMAS	Neonatal Oral Motor Assessment Scale
PAG	Plan d'Accompagnement Global
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PRADORT	<u>Pr</u> ader-Willi et autres <u>Ob</u> ésités <u>R</u> ares avec <u>T</u> roubles du comportement alimentaire
PSG	Polysomnographie
QMPSF	Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent fragments
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RGO	Reflux Gastro Oesophagien
SAOS	Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
SESSAD	Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile
SOREM	Sleep Onset REM : Endormissement en sommeil paradoxal
SPW	Syndrome de Prader-Willi
TILE	Tests Itératifs de Latence d'Endormissement
TISF	Technicien.ne d'Intervention Sociale et Familiale
TOGD	Transit Oeso-Gastro-Duodéal
TSA	Troubles du Spectre Autistique
ULIS	Unités Localisées d'Inclusion Scolaires
VNI	Ventilation Non Invasive

## 1. Introduction

### 1.1 Définition de la maladie

Le Syndrome de Prader-Willi (SPW) décrit en 1956 par Prader, Labhart et Willi est un trouble complexe du neuro-développement d'origine génétique lié à un défaut d'expression de certains gènes soumis à empreinte maternelle dans la région chromosomique 15q11-q13 transmis par le père (Annexe 1). 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. 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. Ce 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 multidisciplinaire, intégrant une approche somatique et psychique et un accompagnement des familles tout au long de la vie.

### 1.2 Données épidémiologiques

Des données épidémiologiques récentes dans plusieurs pays en Europe et en Australie estiment une incidence de l'ordre de 1 pour 20 000 naissances, et une prévalence dans la population de 1 sur 50 000. Une enquête française publiée en 2017 a permis de confirmer l'incidence 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. Cela pose la question de l'utilité d'un diagnostic néonatal systématique comme c'est le cas pour l'hypothyroïdie congénitale (1/3000 naissances) ou l'hyperplasie congénitale des surrénales (1/15000 naissances) justifié par le développement d'interventions précoces médicamenteuses et rééducatives qui peuvent modifier le cours de la maladie.

Malgré les progrès liés aux soins et la mise en place dans de nombreux pays de centres de référence maladie rare (CRMR) pour le SPW, la mortalité reste élevée à tout âge. Les quelques publications concernant les causes de décès retrouvent un âge moyen autour de la trentaine chez les adultes. Chez les enfants, plus de la moitié des décès surviennent avant l'âge de 2 ans. Les causes respiratoires sont les plus fréquentes (>50%) et les décès inexplicables restent importants (>20%). Les causes digestives (comprenant les fausses routes) et les embolies pulmonaires bien que rares (<8%), sont de plus en plus identifiées. **L'obésité** de par ses complications est très souvent impliquée dans les causes de décès. **Sa prévention et la prévention de ses complications** restent donc une priorité dans la prise en charge de ces personnes.

Le CRMR du SPW dans le cadre de ses missions, a mis en place une base de données depuis 2008 avec plusieurs publications issues de ce travail. Pour optimiser le recueil de données, en particulier sur les cas de décès, des fiches de recueil d'informations ont été développées ; de plus, des informations sur les nouveau-nés sont recueillies chaque année (Fiches de recueil de données en Annexe 2).

## 1.3 Objectifs du travail

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) publié pour la première fois en 2012 est d'actualiser les recommandations de prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome de Prader-Willi. Ce PNDS sert de référence au médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste et pour la rédaction de certificats pour les maisons départementales du handicap (MDPH). Le PNDS a pour but d'optimiser la prise en charge et le suivi afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge optimale d'un patient atteint du SPW.

## 1.4 Thème du travail

### 1.4.1 Questions auxquelles le travail répond

- Les signes devant amener à évoquer le diagnostic
- Les méthodes de diagnostic
- L'évaluation des patients
- La prise en charge et le suivi

### 1.4.2 Questions non abordées

Les spécificités de cette maladie sont présentées de manière détaillée sans aborder le détail des complications associées aux multiples comorbidités retrouvées chez ces patients et à leurs traitements. Ainsi seules les complications considérées comme spécifiques à cette pathologie seront abordées de manière détaillée.

### 1.4.3 Populations étudiées

Fœtus, nouveau-né, enfant, adolescent, adulte.

## 2. Évaluation initiale

### 2.1 Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic, expliquer qu'il s'agit d'un trouble du neuro-développement et qu'il est utile de connaître l'anomalie génétique précise (sous type génétique).
- Informer la famille sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi régulier, et organiser le suivi.
- Informer de l'organisation des soins, du rôle de chacun et des interactions entre les différents acteurs.
- Informer et remettre la carte d'urgence maladie rare au bon moment.
- Informer sur la trajectoire développementale, les troubles du comportement alimentaire, et les phases nutritionnelles successives, le risque majeur voire constant d'obésité en l'absence

d'une prise en charge adaptée somatique et psychique et sur les troubles endocriniens et métaboliques qui nécessitent une prise en charge spécifique tout au long de la vie et un suivi impliquant de façon active les patients, les familles, les soignants et le milieu éducatif.

- Expliquer l'importance de la compréhension de la maladie par les parents et leur proposer des outils pour améliorer leur vie quotidienne.
- Informer en expliquant les intrications somatiques et psychiques, les troubles du comportement alimentaire, l'effet de l'environnement proche (milieu familial, cadre éducatif, cohérence entre les soignants...) sur la survenue des troubles du comportement, les troubles d'apprentissages, les troubles psychiatriques éventuels, les difficultés dans les domaines des habiletés sociales et de la régulation des émotions.
- Réaliser une évaluation fonctionnelle multidimensionnelle de la personne : il s'agit de définir les compétences de la personne afin de s'appuyer sur celles-ci et de suppléer /compenser les déficits mis en évidence.
- Rechercher les comorbidités.
- Évaluer finement et régulièrement l'environnement familial et social afin d'évaluer les représentations, les besoins spécifiques et en particulier de soutien plus important.
- Mettre en place un accompagnement parental, proposer un programme d'ETP pour les familles.
- Proposer un accompagnement des soignants par les professionnels du CRMR.
- Demander l'exonération du ticket modérateur et informer sur les prestations et les aides apportées par la MDPH et proposer une aide pour le dossier (dossier guide pour les médecins de proximité sur le site du centre de référence).

## 2.2 Professionnels impliqués

### 2.2.1 Pour les enfants :

- Médecins impliqués dans la majorité des cas : néonatalogue, généticien, 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 viscéral/urologue pédiatre (chirurgie de la cryptorchidie), médecin ayant une expertise sur les troubles du sommeil de l'enfant et travaillant dans un CCMR ou CRMR narcolepsies et hypersomnies rares, médecin titulaire de la formation de spécialité transversale (FST) sommeil.
- Autres médecins pouvant être impliqués : pneumopédiatre, médecin rééducateur.trice ayant une expertise dans la prise en charge de l'enfant, gastro-entérologue pédiatre, chirurgien-dentiste et orthodontiste, ophtalmologue.
- Professionnels non-médicaux : diététicien.ne, masseur.se-kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute, orthoptiste, psychomotricien.ne, psychologue, éducateur.trice, éducateur.trice médicosportif ou enseignant.e en activité physique adaptée (APA), assistant.e social.e, technicien.ne d'intervention sociale et familiale (TISF).

### 2.2.2 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 travaillant dans un CCMR ou CRMR narcolepsies et hypersomnies rares ou médecin titulaire de la formation de spécialité transversale (FST) sommeil, pneumologue, médecin rééducateur, orthopédiste, généticien.ne.

- Autres médecins impliqués selon les besoins : cardiologue, neurologue, néphrologue, dermatologue, angiologue, urologue, gastroentérologue, oto-rhino-laryngologiste, ophtalmologue.
- Professionnels non-médicaux : diététicien.ne, orthophoniste, masseur.se-kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue, éducateur.trice, éducateur.trice médicosportif ou enseignant.e APA, assistant.e social.e et TISF, pédicure.

### 2.2.3 Organisation des soins :

Le centre de référence maladie rare (CRMR) pour le SPW a été labellisé pour la première fois en 2004. Depuis 2014, il a rejoint **la filière DéfiScience**. Depuis 2017 le périmètre du CRMR s'est élargi aux autres obésités rares avec troubles du comportement alimentaire et son nom raccourci a changé : centre **PRADORT** pour Prader-Willi et **obésités rares** avec troubles du comportement alimentaire.

Depuis 2017, le CRMR PRADORT est organisé en 3 sites avec un site coordonnateur au CHU de Toulouse (Pr Maïthé Tauber, coordonnatrice) et deux sites constitutifs, un à La Pitié Salpêtrière (Pr C Poitou Bernert) et un à l'hôpital marin d'Hendaye (Dr F Mourre).

Nous poursuivons notre collaboration très étroite et très efficiente avec le site de l'hôpital Necker qui était un site constitutif du CRMR du SPW.

**Une approche globale cohérente et décloisonnée s'appuyant sur l'existant avec une communauté de pratiques :**

Les patients sont suivis au quotidien par leur médecin de proximité en lien avec le centre de compétence (CC) 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. Le site de Necker continue à participer à ces réunions et représente les CC. L'association Prader-Willi France est associée régulièrement à ces réunions et le CRMR participe à la réunion du conseil scientifique qui précède la journée annuelle de l'association Prader-Willi France créée en 1996.

Les CRMR peuvent suivre très régulièrement les patients pour lesquels ils jouent le rôle de centre de compétence : ex les patients de la région Occitanie Ouest sont suivis en proximité au CHU de Toulouse dans le CRMR alors que ceux de la région Occitanie Est sont suivis au CHU de Montpellier dans le CC (Annexe 3 : schéma de l'organisation des soins).

**Les CC s'appuient sur les organisations locales** : dans chaque CC on identifie un référent adulte et un référent enfant. L'équipe pluridisciplinaire des CC associés au CRMR PRADORT s'appuie sur les **CRMR ou CC de la filière DéfiScience** en ce qui concerne la DI rare et sur les **centres spécialisés obésité (CSO)** ou **centres intégrés obésité (CIO)**. Cette organisation des soins sur plusieurs dimensions permet d'utiliser et coordonner dans un même CHU les expertises existantes labellisées. Le CRMR s'appuie également sur les **Equipes Relais Handicaps Rares (ERHR)** mises en place en 2015 pour faire le lien entre les familles, les établissements médicosociaux et les centres hospitaliers.

Le diagnostic, l'évaluation initiale, la prise en charge et le suivi du patient nécessitent une approche multidisciplinaire par les différents médecins et professionnels paramédicaux, du milieu éducatif et social, coordonnée par un médecin spécialiste hospitalier des CC ou des CRMR en lien avec le médecin traitant. Il est nécessaire d'intégrer pour chaque aspect de la maladie une approche mixte somatique et psychique avec une vision globale du patient et de sa famille.

**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, 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 ([www.chu-toulouse.fr/-prader-willi-](http://www.chu-toulouse.fr/-prader-willi-)) et en particulier **la carte d'urgence qui a été actualisée en 2020**.

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.



Ces documents et outils facilitent l'annonce du diagnostic, la prise en charge et le suivi des patients dans un souhait d'optimiser la qualité de la prise en charge à tous les âges de la vie.

## 2.3 Signes cliniques faisant évoquer le diagnostic

Actuellement, la plupart des cas sont diagnostiqués dans les 2 premiers mois de vie et dans notre expérience en France, le diagnostic est fait en moyenne au 18<sup>ème</sup> jour de vie. C'est un excellent résultat qui témoigne de l'amélioration des connaissances de cette maladie par les néonatalogues et de manière plus générale, les pédiatres.

Ce diagnostic très précoce ouvre la voie à des thérapies précoces dans une « fenêtre biologique » étroite qui permettrait de corriger et modifier certaines voies développementales comme cela a été montré chez l'animal et par une étude clinique chez des nouveau-nés. Des études sont en cours pour identifier l'effet précoce et à long terme d'un traitement médicamenteux physiopathologique chez les nourrissons avec un SPW.

Dans tous les cas, la prise en charge précoce et adaptée permet de réduire la morbidité en optimisant la prise pondérale chez le nouveau-né et en prenant en charge les troubles de l'oralité et des interactions sociales. L'objectif est non seulement d'améliorer la phase précoce de la maladie chez les nourrissons et les jeunes enfants mais aussi de prévenir l'obésité après l'âge de deux ans, d'améliorer les habiletés sociales, d'optimiser la qualité de vie des patients, de diminuer les difficultés rencontrées par les familles et les soignants en mettant en place un accompagnement de l'entourage.

Du fait de la trajectoire développementale que nous avons mentionnée en introduction, le phénotype évolue de la naissance à l'âge adulte et les signes cliniques faisant suspecter le diagnostic évoluent avec l'âge (Annexe 1).

- **À la naissance ou pendant la période néonatale**, le diagnostic de SPW doit être évoqué chez tous les enfants présentant une **hypotonie sévère** et inexpliquée observée dès la naissance ou dans les premiers jours de vie. À cet âge, la présence d'une lèvre supérieure fine, d'yeux en amande, d'acromicrie (petites mains et petits pieds), et de cryptorchidie chez les garçons, suggère fortement le diagnostic clinique, qui doit être confirmé par l'analyse génétique sur prélèvement sanguin. Ces enfants présentent aussi des troubles majeurs de l'oralité avec un déficit de succion et de coordination succion-déglutition, et des interactions sociales faibles mais l'hypotonie (surtout axiale) reste un signe majeur qui à lui seul doit faire évoquer le diagnostic de SPW.
- **Pendant l'enfance**, le diagnostic doit être évoqué chez **tout enfant obèse avec une DI** le plus souvent légère ou modérée ayant des troubles des apprentissages, et/ou un retard statural ou un ralentissement de la croissance et/ou des traits dysmorphiques évocateurs cités plus haut, **avec une histoire néonatale d'hypotonie et de difficultés d'alimentation**. Un test génétique à la recherche du SPW ne doit pas être réalisé de façon systématique chez tout enfant qui présente une obésité mais chez tout enfant obèse qui présente une trajectoire développementale évocatrice.
- **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, des éléments dysmorphiques et un impubérisme complet ou partiel.

Bien que le SPW soit classé dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 5<sup>ème</sup> édition (DSM 5) comme un syndrome génétique avec trouble du spectre autistique (TSA), le diagnostic de SPW est rarement évoqué chez des personnes avec un diagnostic de TSA. Les patients avec un SPW présentent souvent des symptômes de TSA, cependant ils atteignent rarement un score pathologique aux tests utilisés (moins de 3% des patients).

## 2.4 Confirmer le diagnostic et préciser les mécanismes génétiques responsables

Bien que le diagnostic soit facilement suspecté sur des critères cliniques bien définis et variables au cours de la vie, le test génétique par un laboratoire habilité est indispensable pour confirmer le diagnostic.

### 2.4.1 Confirmer le diagnostic

Le diagnostic génétique **confirme la suspicion clinique et doit** s'accompagner de **l'identification des sous types génétiques** conséquences de mécanismes différents. Il repose sur un test génétique simple consistant à analyser la méthylation de SNRPN (test disponible dans la plupart des laboratoires de génétique moléculaire constitutionnelle – voir liste sur <https://www.orpha.net/> ). 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 plus de 99% des cas de SPW. Si le test de méthylation est positif (absence d'allèle non méthylé), le diagnostic de SPW est confirmé et les investigations génétiques doivent se poursuivre afin d'identifier le mécanisme responsable, ce qui est crucial pour le conseil génétique (voir chapitre 2.4.2).

Si le test est négatif, présence d'un allèle non méthylé (paternel) et d'un allèle méthylé (maternel), la probabilité d'avoir un SPW est très faible mais non exclue car d'une part le résultat peut-être un faux-négatif du laboratoire, et d'autre part **moins de 1% des cas de SPW peuvent être liés à une anomalie génétique de la région 15q11q13 n'impliquant pas l'empreinte** (rares réarrangements chromosomiques, délétion spécifique du cluster *SNORD116* ...). Ainsi, lorsque le phénotype clinique suggère très fortement un SPW, il convient devant un test de méthylation négatif de refaire le test sur un prélèvement indépendant (si possible en utilisant une technique d'analyse de la méthylation différente), de faire un **caryotype** et de rechercher ensuite par une technique appropriée une éventuelle **microdélétion** respectant le centre de l'empreinte mais qui emporte le **cluster SNORD116**. Une mutation du **gène MAGEL2** pourra aussi être recherchée devant un phénotype SPW-like (voir 2.4.3).

### 2.4.2 Préciser les mécanismes génétiques responsables

Une fois le diagnostic de SPW confirmé, il est indispensable de préciser le mécanisme génétique responsable 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.

- Il est habituel de commencer par la recherche d'une **délétion typique de la région 15q11q13**. Ces délétions de taille relativement importante, 5 ou 6 mégabases, peuvent être rapidement identifiées grâce à des techniques de PCR semi-quantitative (quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments (QMPSF), multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)...) ou bien de FISH (Hybridation in situ par fluorescence) ou encore de CGH (hybridation génomique comparative, appelée communément en France ACPA (analyse chromosomique sur puce à ADN)).
- En l'absence de délétion, les investigations doivent se poursuivre par la recherche d'une **disomie maternelle (DUPm)** grâce à un haplotypage de la région 15q11q12 nécessitant le prélèvement des deux parents (caractérisation des haplotypes parentaux).
- Si la DUPm est confirmée (absence de l'haplotype paternel) il convient de réaliser un caryotype chez la mère et l'enfant afin d'éliminer une DUP15 par translocation Robertsonienne (très rare mais risque de récurrence augmenté).
- La possibilité, rare (2%-3%), d'un SPW par **anomalie primaire de l'empreinte** doit toujours être évoquée dès lors que la recherche d'une délétion 15q11q13 et d'une DUPm s'est avérée

négative car le risque de récurrence peut être considérablement augmenté (voir 2.5 Conseil Génétique). Dans cette situation les investigations moléculaires doivent se poursuivre en demandant à un laboratoire référent pour le SPW (à ce jour nous avons identifié quelques laboratoires listés dans l'annexe 1 dont la liste peut varier) de prendre le relais. Une analyse fine (CGH haute résolution ou séquençage) du centre de l'empreinte (CE) permettra alors d'identifier une éventuelle microdélétion susceptible d'avoir été transmise par le père (porteur sur son allèle maternel ce qui explique son statut asymptomatique). Ces mutations du CE représentent moins d'un quart des anomalies primaires de l'empreinte (<0,5% des causes de SPW) mais elles sont importantes à dépister car dans ce cas **le risque de récurrence atteint 50%**. Si aucune mutation du CE n'est dépistée, on conclut à une épimutation primaire de l'empreinte (mécanisme épigénétique supposé) dont le risque de récurrence est extrêmement faible).

### 2.4.3 Diagnostic de SPW ou SPW-like si le test de méthylation de *SNRPN* est négatif et le caryotype normal

- Devant une forte conviction clinique, le laboratoire spécialisé devrait être en mesure de poursuivre les investigations en étudiant précisément deux gènes importants du locus SPW: *MAGEL2* et le cluster *SNORD116*.
- Des corrélations entre des mutations ponctuelles perte-de-fonction de la copie paternelle du gène *MAGEL2* et un phénotype SPW-like ont été établies depuis 2013. Les sujets porteurs de ces mutations présentent en période périnatale un tableau clinique identique à celui du SPW tandis que l'évolution ultérieure est différente avec un spectre clinique correspondant à un diagnostic différentiel. Le tableau clinique est en effet caractérisé par l'association de troubles du comportement appartenant au spectre de l'autisme d'intensité variable, d'une DI souvent plus sévère que celle retrouvée dans le SPW, d'un déficit endocrinien superposable et d'une fréquence plus faible de l'obésité. Ce syndrome est aujourd'hui nommé **syndrome de Schaaf-Yang (SYS)**. Des tableaux avec arthrogrypose sévère ont également été rapportés en association avec des **mutations perte-de-fonction de *MAGEL2***. Ce gène est impliqué dans le développement des neurones sécrétant de l'ocytocine au niveau du noyau hypothalamique paraventriculaire et dans la régulation de la sécrétion de l'ocytocine et de ses récepteurs.
- **Des microdélétions isolées de *SNORD116*** ont été décrites plus rarement à partir de 2008 chez des patients ayant un phénotype clinique identique ou très proche du SPW. Les analyses de translocations chez l'homme ont permis de proposer une **région minimale critique** responsable du phénotype SPW incluant le locus *SNORD116*, une partie du gène *IPW* et le gène *SNORD109A*. De manière intéressante, la délétion de cette région chez la souris reproduit le phénotype murin SPW suggérant le rôle clé de ce locus *SNORD116*. Une patiente Française avec un phénotype SPW porteuse de la délétion de cette région critique a été rapportée dans la littérature confirmant l'existence de cette région minimale critique.
- Il est particulièrement important de réaliser ces examens complémentaires devant un phénotype très évocateur de SPW surtout s'il s'agit d'un nouveau-né afin de poser un diagnostic précoce et d'éviter une perte de chance du fait d'une prise en charge inadéquate.
- Il reste beaucoup de progrès à faire dans ce sens. En effet le diagnostic de SYS est rarement fait en période néonatale alors que l'on doit le **rechercher devant un nouveau-né évoquant un SPW** sans anomalie du profil de méthylation à l'analyse génétique.

#### 2.4.4 Réaliser un caryotype chez l'enfant et les parents

Le caryotype de l'enfant et des parents reste recommandé, notamment dans le cas de DUP et de délétion, car il permet en analysant la morphologie des chromosomes 15 de mettre en évidence de rares remaniements complexes (translocations ou inversions héritées).

#### 2.4.5 Diagnostic différentiel

D'autres obésités syndromiques (cf PNDS obésités de cause rare), comme le syndrome de Bardet-Biedl, le syndrome de l'X fragile, associées à une déficience intellectuelle, peuvent être évoquées chez l'enfant et l'adulte et sont rapidement écartées sur la clinique. Cependant les disomies du chromosome 14 et les épimutations de la région 14q32 (syndrome de Temple) peuvent être plus difficiles à distinguer cliniquement en particulier chez le nourrisson et le jeune enfant.

Ces nouveaux nés présentent une petite taille et /ou un petit poids de naissance, une hypotonie en général moins marquée que dans le SPW et des troubles importants de la succion/déglutition. Le SPW est le diagnostic le plus fréquent en période néonatale.

### 2.5 Annonce du diagnostic et conseil génétique

Il est recommandé que l'annonce du diagnostic soit faite en présence d'un médecin connaissant le syndrome. 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 trouble 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 par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable et l'association de patients peut être extrêmement utile.

Dès lors que le diagnostic de SPW est confirmé chez un enfant, ses parents doivent bénéficier d'un **conseil génétique**. A cette occasion une information sera délivrée au couple sur le **mécanisme génétique** qui est à l'origine de l'affection de leur enfant et sur le risque d'une éventuelle récurrence dans leur famille. Ce risque dépend du type d'anomalie génétique qui a été identifiée chez l'enfant atteint. Dans plus de 90% des cas, il s'agit soit d'une délétion typique (type I ou II) de la région 15q11q13 du chromosome 15 paternel ou d'une disomie 15 maternelle, deux anomalies qui surviennent quasiment toujours *de novo* et dont le risque de récurrence dans la fratrie du cas index est inférieur à 1% (risque de mosaïcisme germlinal chez le père en cas de délétion). Dans cette situation, le risque de récurrence d'un SPW dans la descendance de la parentèle des deux parents n'est pas augmenté et la famille peut être rassurée. En revanche, la situation est plus complexe lorsqu'il s'agit de réarrangements chromosomiques impliquant le chromosome 15 (translocation, marqueur chromosomique) diagnostiqués par un caryotype ou de microdélétions atypiques affectant le centre de l'empreinte ou le cluster *SNORD116*. Si l'une de ces anomalies rares est retrouvée chez le cas index, elle doit être systématiquement recherchée chez les parents. En effet, si le père est porteur d'une translocation équilibrée (cassure dans la région minimale critique) ou d'une microdélétion du centre de l'empreinte ou du cluster *SNORD116*, le risque de récurrence lors d'une nouvelle conception peut atteindre 50%. De même dans le cas où le père est porteur d'une mutation du gène *MAGEL2*. De plus, la parentèle paternelle est aussi potentiellement concernée par ces diagnostics rares. Lorsque les parents ont un nouveau projet de conception ou si la grossesse a débuté, il est habituel de proposer un **diagnostic prénatal** pour encadrer le risque d'un éventuel mosaïcisme germlinal paternel pour une délétion 15q11q13 qui reste très improbable. L'indication d'un diagnostic prénatal ou d'un diagnostic préimplantatoire est formelle lorsque le risque de récurrence est de 50% mais cette situation se rencontre très rarement (1% des cas).

## 2.6 Diagnostic prénatal

### 2.6.1 Objectifs

- Informer les parents de façon objective sur les conséquences de la maladie pour l'enfant à venir et sur le risque éventuel de récurrence lors d'une grossesse ultérieure (cas exceptionnel) ainsi que sur les traitements et prises en charge existants.
- Si les parents, après information, sont demandeurs d'une interruption médicale de grossesse, celle-ci sera discutée au sein d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Il s'agit en effet d'une maladie d'une particulière gravité pour laquelle aucun traitement curatif n'est actuellement disponible.
- Optimiser la prise en charge lors de l'accouchement et de la période néonatale (hypotonie et troubles de la succion-déglutition) si la grossesse se poursuit et mettre en place un accompagnement de la famille.

### 2.6.2 Professionnels impliqués

- gynécologue obstétricien.ne et équipe de diagnostic anténatal
- endocrinologue pédiatre
- généticien.ne clinicien.ne
- cytogénéticien.ne spécialisé.e, biologiste spécialisé (biologie moléculaire)
- psychiatre/psychologue ayant l'expérience du syndrome de Prader-Willi

### 2.6.3 Circonstances de diagnostic

Le diagnostic prénatal est proposé devant un **syndrome d'immobilisme fœtal du dernier trimestre** de la grossesse, associé ou non à un hydramnios. Ce tableau justifie de réaliser l'étude de la région chromosomique 15q11.q13 (locus SPW) par FISH ou ACPA et/ou méthylation. Si la FISH ou l'ACPA est négative, il est nécessaire de compléter systématiquement par l'étude du profil de méthylation. Le diagnostic est aussi évoqué devant une **anomalie de la croissance fœtale** avec **hydramnios** et **diminution de mouvements fœtaux** et/ou signes **d'arthrogrypose** à l'échographie (anomalie des pouces et des pieds varus). Cette situation de suspicion de diagnostic prénatal est actuellement rare mais sa fréquence augmente. Dans 99 % des cas, il n'y a pas d'autre cas dans la famille.

### 2.6.4 Diagnostic

Des tests génétiques peuvent être réalisés sur des échantillons obtenus à partir d'une amniocentèse au cours du dernier trimestre de grossesse, une attitude fréquente devant des signes d'appel échographiques ou pour encadrer un faible risque de récurrence (ex : cas dans la fratrie d'un SPW par DUP ou délétion classique) ou d'une ponction de villosités chorales dès la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée notamment devant de très rares cas familiaux avec risque de récurrence élevé (ex : mutation du centre de l'empreinte).

Dans le cas d'un diagnostic sur signes d'appel échographique, il est recommandé que l'annonce du diagnostic soit faite en présence d'un médecin qui connaît bien le syndrome ou au minimum qu'un entretien soit proposé avec le médecin spécialiste du SPW.

## 2.7 Évaluer les troubles associés

### 2.7.1 Dans la première enfance de 0 à 3 ans

- Évaluation des troubles de la succion et de leurs conséquences chez les nouveau-nés : les troubles de la succion-déglutition sont toujours présents. Ils sont mieux décrits aujourd'hui sous la forme de **troubles de l'oralité**. Les nouveau-nés avec un SPW ont à la fois des difficultés motrices de succion-déglutition liées en partie seulement à l'hypotonie, un trouble de la coordination de la succion-déglutition/respiration et une dysmotilité œsophagienne associées à un faible appétit de plus en plus défini comme un **comportement anorexique**.

Ces enfants n'ont pas envie de téter, ils ne réclament pas et ne montrent que rarement des signes de faim en refusant souvent de téter, se fatiguent très vite et s'endorment en tétant. Les prises alimentaires sont très couteuses et fatigantes pour l'enfant et éprouvantes pour le parent qui le nourrit. Un allaitement au sein totalement normal est impossible. Il existe des systèmes qui permettent de nourrir l'enfant au sein sans qu'il tète vraiment. La mère peut tirer son lait et il est important de l'accompagner à le faire si elle le souhaite. **Une sonde nasogastrique est mise en place chez 80%** des enfants pour compléter les prises alimentaires qui sont longues (environ 45 min) et pour prévenir les **fausses routes** dont le risque quasi constant augmente avec la fatigue de l'enfant. La durée de la mise en place de la sonde est variable, de quelques jours à plusieurs mois (en moyenne 30 à 40 jours) en fonction des compétences orales de l'enfant, de la prise de poids et de l'environnement. Au cours des premiers mois de vie, on **évalue la phase nutritionnelle** dans laquelle se trouve l'enfant. Les 7 phases nutritionnelles publiées en 2011 ont décrit l'évolution pré et post natale spontanée des enfants présentant un SPW (Annexe 4). Les deux premières phases sont les phases anténatale et périnatale qui caractérisent les troubles de l'oralité pouvant être sévères et conduire à un défaut majeur de prise pondérale (« failure to thrive » des Anglo-Saxons). A la naissance, tous les nouveau-nés sont en phase 1a (première phase postnatale) caractérisée par un déficit sévère de succion - déglutition dont la durée peut aller jusqu'à l'âge de 9 mois avec un phénotype très détaillé dans la publication. La deuxième phase (phase 1b) décrit une évolution plus positive des troubles de la succion-déglutition avec une prise pondérale meilleure et une courbe dans la normale. Ensuite à partir de l'âge de 2 ans, on note un excès de prise pondérale sans augmentation de l'apport calorique.

- Une consultation par un spécialiste phoniatre et une radioscopie de la déglutition sont recommandées aujourd'hui. Il est recommandé que tout nourrisson ait une **évaluation spécifique de la succion-déglutition** avec au minimum une observation de la prise de biberon au cours d'une consultation réalisée par un professionnel compétent en oralité. Si l'on veut préciser davantage les troubles de l'oralité, l'échelle NOMAS, développée pour les prématurés (Neonatal Oral Motor Assessment Scale), peut être utilisée. On recherche systématiquement les fausses routes et/ou les risques de fausse route ainsi que, à l'interrogatoire, les signes évoquant un reflux gastro-œsophagien (RGO). Des examens paracliniques (pHmétrie, fibroscopie) sont exceptionnellement indiqués.

**La radioscopie de déglutition** est un examen radioscopique qui demande un savoir-faire en radiologie pédiatrique et une interprétation par des spécialistes. Un tutoriel pour la réalisation de cet examen sera prochainement mis en ligne sur le site du centre de référence et accessible aux professionnels de santé. On regarde la cinétique œsophagienne et s'il y a des signes cliniques de RGO on regarde aussi le sphincter du bas œsophage. Les données actuelles peu nombreuses mais cohérentes sont en faveur d'une réalisation de cet examen systématique chez tous les nourrissons avec un SPW pour identifier des fausses routes silencieuses avec inhalations et leurs mécanismes afin de proposer une prise en charge adaptée.

- Évaluation des apports alimentaires : une **consultation diététique** est systématique afin d'évaluer et d'adapter les apports à la courbe d'indice de masse corporelle (IMC). Il est parfois nécessaire, au cours de la phase 1a, de proposer des apports caloriques supérieurs à ceux de la population générale.

- Évaluation de l'hypotonie : l'hypotonie est majeure à prédominance axiale et toujours présente, le plus souvent dès la naissance ou quelquefois plus évidente dans les premiers jours de vie.

- Evaluation des interactions : les nouveau-nés avec un SPW ont un déficit d'interaction spontanée, ils ne pleurent pas, ont un visage amimique, ce qui peut faire penser à tort qu'ils ne veulent pas entrer dans la relation, or ils peuvent répondre aux sollicitations. Ils sont fatigables et dorment beaucoup, ont une difficulté à suivre du regard, peu de sourire spontané, pas ou peu de cris et de pleurs et peu de mouvements spontanés des membres. Le Coding Interactive Behavior (CIB) développé par le Pr Ruth Feldman) est une échelle que nous avons utilisée dans le SPW dans le cadre de la recherche. Cet **état de retrait** génère une difficulté importante pour les parents et alourdit le fardeau de l'annonce et les difficultés de nourrissage et de portage. Les parents doivent être accompagnés pour amorcer les interactions, être à l'écoute du nouveau-né, stimuler et soutenir les interactions sans être intrusifs.

- Evaluation du développement psychomoteur : La tenue de la tête apparaît en moyenne à 6 mois, la tenue assise à 1 an et la marche à 2 ans. Au-delà de ces délais, une consultation spécialisée par un neuropédiatre est justifiée.

- Évaluation de la communication : une consultation par un **phoniatre** est justifiée chez tous les nourrissons étant donné la fréquence des troubles, pour planifier la prise en charge orthophonique et le suivi. Cette évaluation doit être extrêmement **précoce, dès le diagnostic**. Les troubles de l'oralité verbale sont aggravés par un déficit d'orientation du regard, des vocalises très peu intenses et très peu modulées. On retrouve une nasalisation en lien avec l'hypotonie vélopharyngée accentuant les troubles de l'intelligibilité. Ces enfants présentent un décalage d'acquisition du langage oral avec une parole pouvant être peu intelligible.

- Evaluation des habiletés sociales : elles sont à évaluer très tôt dès la naissance et régulièrement. La grille de **retrait social** du nourrisson développée par l'équipe française du Pr Antoine Guedeney peut être utilisée (alert distress baby scale (ADBB) [Echelle ADBB – détecter et évaluer le retrait relationnel \(echelle-adbb.fr\)](http://echelle-adbb.fr)).

- Évaluation staturo-pondérale et son évolution :

- Evaluation staturo-pondérale : le poids et la taille à la naissance sont le plus souvent dans les limites de la normale mais 25 % des enfants naissent avec un petit poids (le plus souvent) ou une petite taille. Le ralentissement de la vitesse de croissance a lieu le plus souvent au cours des 2 premières années de vie aboutissant à un retard statural quasi constant. Le retard de taille est au moins en partie expliqué par le **déficit en hormone de croissance (GHD)** retrouvé dans environ 80 à 100 % des cas chez l'enfant. Aujourd'hui le traitement par hormone de croissance est débuté au cours de la première année (entre 6 et 9 mois) et en pratique dès que l'enfant va mieux sur le plan de l'alimentation et que les parents sont prêts à accepter, ce qui permet d'éviter ce retard de taille.

- Evaluation de la corpulence et son évolution : Le nouveau-né avec un syndrome SPW a un **excès de masse grasse** quelle que soit sa corpulence avec une **masse maigre diminuée**. Ainsi la corpulence d'un enfant avec un SPW évaluée par l'IMC est sous-estimée par rapport à sa masse grasse. Après la première phase d'hypotrophie qui peut être absente, la courbe d'IMC remonte et en l'absence d'une prise en charge adaptée, l'obésité apparaît en moyenne après l'âge de 3 ans. Cela implique la surveillance régulière de la croissance staturo-pondérale à chaque visite.

- Evaluation des organes génitaux externes :

- chez le garçon, la **cryptorchidie**, unilatérale ou bilatérale, et l'hypoplasie des bourses sont quasi constantes. Le pénis a souvent une taille réduite (30 à 40 % des cas). Cela justifie une consultation avec un chirurgien (viscéral) dans les 6 premiers mois de vie pour planifier une intervention précoce sur la cryptorchidie (avant les 2 premières années de vie).

- chez la fille, il existe presque toujours une hypoplasie des petites lèvres moins évidente à diagnostiquer si on ne la recherche pas systématiquement.

- Evaluation hormonale :

Une **évaluation antéhypophysaire** est recommandée au cours du premier trimestre de vie. Elle comprend au minimum la mesure du taux d'IGF-1 (taux abaissé dans la majorité des cas reflétant le déficit somatotrope), un bilan thyroïdien (T3L, T4L, TSH) (20 à 80% des enfants ont des taux de T4L plutôt bas ; il s'agit le plus souvent, mais pas toujours, d'une hypothyroïdie d'origine hypothalamique (avec une TSH basse, normale ou modérément élevée), une évaluation gonadotrope, et le dosage du cortisol à 8 h (du fait d'une possible et très rare insuffisance corticotrope). Concernant l'évaluation

gonadotrope, la **minipuberté** existe chez le garçon et chez la fille, les taux d'inhibine B et d'hormone anti mullérienne (AMH) sont intéressants à évaluer pour préciser la participation hypothalamique et gonadique.

#### Recherche de comorbidités :

- Recherche d'hypoglycémies : il a été décrit une plus grande fréquence d'hypoglycémies chez les nourrissons qui est peu documentée dans la littérature et que nous ne retrouvons pas souvent dans notre expérience.

- Recherche et évaluation d'un trouble respiratoire : certains nouveau-nés présentent un index d'apnées centrales majoré évoquant une immaturité du contrôle respiratoire avec une désaturation importante nécessitant la mise en place d'une ventilation non invasive (VNI) transitoire parfois jusqu'à l'âge d'1 an voire plus. Au-delà de la période néonatale, on questionne sur la présence d'apnées cliniques, ronflements. On réalise systématiquement les examens (polysomnographie (PSG) ou au minimum une polygraphie) permettant de porter un diagnostic précis et d'orienter la prise en charge. Un examen ORL est indispensable avant la PSG. Certains enfants peuvent présenter un **stridor** du fait d'une atteinte du carrefour aérodigestif qu'il faut rechercher. Des signes respiratoires à type d'encombrement trachéo-laryngé ou d'apnées peuvent être présents, soit d'origine centrale, soit du fait de l'hypotonie.

La PSG chez l'enfant doit être interprétée avec des normes enfants (cf. Annexe 5).

On recherche également une somnolence diurne excessive par l'interrogatoire et par l'échelle SDSC via les questions 18 à 22 qui permettent de calculer un sous-score spécifique (Annexe 6). Cette somnolence diurne excessive est rarement présente à cet âge ; cependant on peut retrouver (et il faut le rechercher systématiquement à l'interrogatoire) un endormissement lors du repas ou des signes de cataplexie isolés, à savoir une chute brutale du tonus avec chute de la tête au moment de rires, d'émotions fortes ou au cours du repas. Ces éléments sont des signes en faveur d'une narcolepsie secondaire, pathologie en lien avec une dysrégulation du sommeil paradoxal, qu'il faut objectiver par un enregistrement PSG avec tests itératifs de latence d'endormissement (TILE).

- Recherche de troubles orthopédiques (dysplasie de hanche, scoliose à début précoce, pieds bots varus équins) : ils sont plus fréquents chez les patients présentant un SPW probablement du fait de l'hypotonie mais d'autres facteurs, en particulier osseux, semblent impliqués. Ils doivent être recherchés systématiquement à l'examen clinique. L'échographie des hanches est recommandée à 1 mois comme chez tous les enfants. S'il existe des signes, la radiographie des hanches doit être réalisée. La scoliose est présente dans 25 à 30 % des cas chez les enfants de moins de 5 ans. Deux pics de fréquence de scoliose ont été décrits : un avant 5 ans et l'autre dans la période péripubertaire. Devant un doute clinique sur la colonne vertébrale, une radiographie doit être réalisée et de toutes façons avant le démarrage du traitement par GH. Une radiographie du rachis est faite systématiquement après l'acquisition de la marche.

- Recherche de troubles neurologiques : on recherche des signes cliniques évocateurs (absences, apparition brutale de comportement inhabituel...) d'une épilepsie rarement retrouvée à cet âge. Ces absences sont à différencier d'une cataplexie en lien avec une narcolepsie secondaire, cataplexie qui consiste en une perte brutale de tonus (perte totale avec chute, ou segmentaire avec chute de la mâchoire ou des paupières sans endormissement) avec une conscience totalement préservée, l'enfant étant capable de raconter ce qui s'est passé. Si ces signes existent, une consultation neurologique est recommandée avec réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG). Les enfants qui ont une délétion atypique de grande taille emportant le gène *CHRNA7* impliqué dans l'épilepsie ont plus de risques d'épilepsie. Une situation particulière est la découverte de signes épileptiques à l'EEG sur un enregistrement polysomnographique qui doit être confronté à la clinique et discuté avec les neurologues avant de décider d'une thérapeutique. Les convulsions hyperthermiques peuvent également être retrouvées chez les enfants avec un SPW.



- Recherche de troubles ophtalmologiques : une consultation ophtalmologique doit être systématique au cours de la première année de vie étant donné la fréquence du strabisme, de la myopie et des autres troubles visuels.
- Recherche de malformations : comme dans tout trouble développemental, **des malformations sont retrouvées plus fréquemment** (20% d'entre eux environ) chez ces nouveau-nés et doivent être recherchées : malformations cardiaques, hernie diaphragmatique, malformations urinaires, vertébrales, dysplasies de hanche, pied bots varus, malformations cérébrales ...

### 2.7.2 Au-delà de 3 ans

Il est exceptionnel aujourd'hui en France de faire le diagnostic chez un enfant de plus de 3 ans. Si cela était le cas, les évaluations à réaliser sont les mêmes aujourd'hui que pour les enfants diagnostiqués en période néonatale.

#### - Évaluation de l'obésité :

- si le diagnostic n'a pas été fait en période néonatale, le tableau clinique est marqué par une **obésité** qui apparaît vers l'âge de 3 ans ( voir phases nutritionnelles en Annexe 4) avec d'abord un gain pondéral excessif sans modification de l'apport calorique (phase 2a de 2 à 4,5 ans) puis un appétit augmenté (phase 2b de 4.5 à 8 ans ) responsable de l'installation d'une obésité sévère et enfin le tableau classique de l'enfant avec une pensée prégnante pour la nourriture et un défaut de satiété aboutissant à une hyperphagie et une obésité sévère (phase 3 de 8 ans à l'âge adulte).

Il s'agira alors de prendre en charge cette obésité avec un résultat qui peut être rapidement excellent reposant sur une évaluation précise des aspects diététiques, activité physique, aspects comportementaux (**troubles du comportement alimentaire**) et sur un accompagnement familial adapté. La recherche des complications doit être faite comme dans les autres obésités, en particulier les complications cardio-vasculaires et métaboliques. Il peut être plus difficile pour certaines familles ayant une vulnérabilité psychosociale et/ou une obésité de mettre en place les changements nécessaires et en particulier un contrôle strict de l'accès à la nourriture qui permet de limiter l'obsession et la recherche alimentaires. Un accompagnement adapté et rapproché est nécessaire.

L'utilisation de questionnaires peut être utile pour évaluer le comportement alimentaire et en particulier le **questionnaire d'hyperphagie de Dykens** qui est spécifique à cette maladie (Annexe 7). Les prises des repas sont à évaluer de manière précise.

La consultation et le suivi diététiques sont systématiques. Outre les quantités et les qualités des prises alimentaires, la proposition de guides, de conseils et de recettes à la demande des familles, ce suivi s'attache à évaluer le comportement de l'enfant, l'attitude familiale et des soignants.

Il est recommandé dans la mesure des possibilités locales de réaliser l'évaluation de la **composition corporelle** par absorptiométrie biphotonique (DPX) si possible ou par impédancemétrie.

#### - Recherche et évaluation d'un trouble respiratoire et/ou neurologique du sommeil et de l'éveil :

Une **polysomnographie** (PSG) est recommandée en début de prise en charge et avant traitement par GH, compte tenu de la présence de troubles respiratoires du sommeil chez la majorité des enfants même en l'absence d'obésité. Si la PSG ne peut être réalisée, on fera au minimum une polygraphie qui si elle retrouve des apnées nécessite une confirmation par PSG. Il faudra toujours chez ces patients enregistrer la capnie via une capnographie transcutanée pendant le sommeil, laquelle permet de juger de la sévérité des troubles respiratoires et justifie leur prise en charge rapide par une VNI. L'hypoventilation est fréquemment retrouvée, et est le plus souvent multifactorielle (hypotonie, obésité, diminution de la sensibilité des chémorécepteurs). Dans tous les cas, une **consultation ORL** est réalisée avant l'examen du sommeil pour dépister et traiter une éventuelle hypertrophie des végétations et des amygdales pouvant entraîner un ronflement et un syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Chez ces enfants, des apnées obstructives sont retrouvées dans 50% des cas dont les signes les plus évocateurs sont le ronflement, le fait de dormir bouche ouverte, la tête en hyper extension, de transpirer la nuit et d'avoir une énurésie. La **somnolence diurne excessive** fréquente à cet âge n'est pas forcément associée à des troubles respiratoires du sommeil (**apnées obstructives,**

**apnées centrales ou hypoventilation)** et peut être retrouvée de façon indépendante, en lien avec une hypersomnie neurologique dans le SPW. Les troubles du sommeil de l'enfant sont à rechercher chez tous les patients à l'interrogatoire en utilisant l'échelle des troubles du sommeil de l'enfant comprenant un sous-score de somnolence diurne excessive (Annexe 6). Si le sous-score de somnolence diurne excessive est pathologique, le diagnostic d'hypersomnie doit être confirmé par une PSG, qui exclura les troubles respiratoires du sommeil, couplée à l'étude des tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) dans la journée dans un centre spécialisé d'étude du sommeil, de préférence un CRMR ou CCMR narcolepsies et hypersomnies rares. Il existe deux formes principales d'hypersomnie neurologique ou centrale primaires (la **narcolepsie** avec ou sans **cataplexie**, **(type 1) ou la narcolepsie sans cataplexie (type2)** et **l'hypersomnie idiopathique**), que l'on dit « **secondaires** » dans le PWS. Ces patients peuvent ainsi présenter une narcolepsie, associée ou non à des signes de cataplexie (chute du tonus des genoux ou de la mâchoire lors d'émotions souvent au rire ou à la colère), des épisodes de paralysie et d'hallucinations au réveil ou à l'endormissement justifiant souvent un bilan plus poussé en hospitalisation. Ces patients peuvent aussi présenter des **éveils** nocturnes associées ou non à une énurésie (fréquente) en lien avec un trouble de l'architecture du sommeil ou avec un SAOS. Plus rarement à cet âge ils peuvent présenter une hypersomnie « secondaire » qui justifie aussi une consultation spécialisée de troubles du sommeil. Les enfants s'endorment tôt en général, ont rarement des difficultés à l'endormissement et se réveillent souvent tôt. Le diagnostic différentiel entre narcolepsie et hypersomnie secondaire se fait sur des éléments cliniques (présence de cataplexies évocatrices d'une narcolepsie, très longs temps de sommeil avec une grande difficulté à émerger du sommeil le matin ou après de longues siestes dans l'hypersomnie secondaire), des paramètres électrophysiologiques (pour la narcolepsie, présence de deux endormissements en sommeil paradoxal (SOREMs) lors de l'enregistrement de nuit et/ou aux TILE avec une latence moyenne d'endormissement courte < 8 min).

- Recherche des troubles dysautonomiques: Comme dans tous les syndromes hypothalamiques, il est important d'évaluer les troubles dysautonomiques et en particulier lorsqu'il y a des signes cliniques à type d'hypotension orthostatique, de bradycardies, de troubles vasomoteurs des extrémités, des hypersudations inexpliquées et une dysrégulation de la température corporelle. Les troubles dysphagiques et gastro-intestinaux à type de ballonnements répétés, font partie de ces troubles dysautonomiques, comme les troubles du sommeil. Ces aspects sont peu documentés dans la littérature chez l'enfant. Les explorations sont faites en lien avec des équipes expertes.

- Évaluation de l'hypotonie et des acquisitions motrices : il existe un retard des acquisitions motrices et l'hypotonie reste présente au cours de la vie même si elle s'améliore avec le temps. Ces enfants présentent généralement peu de motivation spontanée pour l'activité physique et il faut les stimuler et les accompagner de façon ludique.

- Propreté et énurésie : la propreté diurne se fait le plus souvent comme pour les autres enfants lorsque la marche est acquise, sauf pour ceux qui ont une présentation clinique avec un trouble du spectre autistique. La **propreté nocturne est plus tardive** et apparaît dans la plupart des cas vers 4 ans. Cependant, une partie des patients gardent une énurésie après l'âge de 7 ans, probablement due à une fonction vésicale insuffisante, qu'il faut prendre en charge en consultation spécialisée comme pour tout enfant, et peut-être due à un trouble de l'organisation du sommeil ou un SAOS.

- Évaluation du développement, neuropsychologique et psychiatrique :

Elle est recommandée de manière systématique comme dans tout **trouble du neurodéveloppement** : tous les enfants présentent, à des degrés divers, une DI, un retard de développement psychomoteur, des troubles des habiletés sociales et de la pragmatique et des troubles des apprentissages avec parfois des dyspraxies très marquées, ce qui justifie une évaluation systématique et répétée pour une prise en charge efficiente.

- **Quotient intellectuel** avec le WISC

- Évaluation des **habiletés sociales**, de la **communication**, de la **pragmatique**, de la gestion des **émotions**, des troubles oculomoteurs

- Compétences adaptatives, par exemple avec l'échelle de **Vineland** (évalue plusieurs domaines : communication, autonomie, socialisation, motricité et comportements inadaptés)

- Evaluation des troubles du comportement : les patients présentent des troubles du comportement avec des accès de colère ou **comportements défits** sur intolérance à la frustration, ou mauvaise compréhension de l'environnement ou du contexte, des persévérations, une hétéro-agressivité ou une auto-agressivité pouvant se traduire par des **lésions de grattage** ou des **automutilations**. Les grattages cutanés sont plus fréquents que chez les patients avec une DI. Ils sont augmentés dans des situations d'anxiété importante. Certaines lésions de grattage peuvent être difficiles à observer (grattages rectaux et plus rarement génitaux) et peuvent être à l'origine d'erreurs de diagnostic (maladies digestives...).

- **Evaluation éducative** avec les enseignants, les éducateurs et les parents

- Évaluation de la vulnérabilité familiale qui permettra d'ajuster l'accompagnement de la famille. On recherchera une vulnérabilité sociale (le **score EPICES** est un bon outil) et/ou psychique et en particulier les pathologies psychiatriques et les difficultés de couple.

- Évaluation des troubles endocriniens et métaboliques :

- dépistage d'un retard de taille et **évaluation hormonale antéhypophysaire** dans un service spécialisé d'endocrinologie pédiatrique comprenant au minimum la mesure du taux d'IGF-1, un bilan thyroïdien (T3L, T4L, TSH), une évaluation gonadotrope (LH, FSH, AMH, inhibine B) et le dosage du cortisol à 8 h avec dosage de l'ACTH. Une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) antéhypophysaire est recommandée car il existe souvent une hypoplasie de l'hypophyse et elle permet de rechercher des malformations cérébrales qui peuvent être associées au syndrome. Un dosage de la 25-OHD3 totale est recommandé afin d'optimiser l'effet du traitement par GH sur la densité minérale osseuse en supplémentant en Vitamine D le plus souvent par administration orale de 100.000 UI tous les trois mois.

- dépistage d'une **adrénarchie précoce et/ou agressive** : 30 % des enfants environ présentent une prémature pubarche (développement prématuré et isolé de la pilosité pubienne). A partir de l'âge de 4 ans, on évaluera tous les ans de **façon systématique les taux de DHA et surtout de DHA-S** qui permet de dépister au plus tôt la prémature adrénarchie. L'âge osseux est aussi réalisé systématiquement à partir de cet âge, annuellement, pour repérer une accélération anormale de la maturation osseuse témoin d'une adrénarchie agressive pouvant mettre en jeu le pronostic statural. Le traitement doit être discuté et proposé si besoin par une équipe spécialisée.

Dans de rares cas, il peut s'agir d'une **puberté précoce ou prématurée** qui peut apparaître isolément ou au décours d'une prémature adrénarchie agressive.

- une évaluation du métabolisme glucidique et lipidique, de l'ionogramme sanguin est réalisée annuellement.

- Recherche de comorbidités

- Recherche de troubles orthopédiques (cf. évaluation 0-3ans).

- Recherche et évaluation des troubles gastro-intestinaux : **les troubles de l'oralité persistent tout au long de la vie** avec des risques de fausses routes et d'inhalation quand les personnes mangent très vite ou avalent de grandes quantités mais peuvent aussi survenir en dehors de ces contextes. La **dysphagie** comprenant les troubles de la déglutition et la **dysmotilité œsophagienne** est quasi constante et le plus souvent silencieuse. Il est recommandé de rechercher ces troubles systématiquement par l'interrogatoire et aussi par la réalisation d'une **radioscopie de la déglutition** et du **transit œsogastrique**. Ces examens permettent aussi de rechercher un RGO et plus rarement des anomalies de l'angle de His et des malformations à type de malposition. On peut retrouver des hernies hiatales expliquant ces RGO qui passent souvent inaperçues, entraînant au long cours des risques d'hématémèse ou d'anémie par des ulcérations des muqueuses. La constipation est retrouvée fréquemment ou des alternances de diarrhées avec ballonnement et il faut rechercher ces signes et les quantifier. On peut utiliser des questionnaires et le **score de Bristol** pour évaluer l'aspect des selles. Des **épisodes répétés de ballonnements** peuvent survenir sans explication avec parfois des formes extrêmes pouvant aller jusqu'à l'**occlusion** à bas bruit et sans douleur d'autant plus si des médicaments psychotropes sont

prescrits. La palpation abdominale est nécessaire de façon régulière et si besoin l'échographie ou une radiographie.

- Recherche et évaluation des troubles ophtalmologiques (cf. évaluation 0-3 ans).

- Recherche et évaluation des troubles bucco-dentaires :

- Une consultation dentaire et orthodontique est recommandée. Une anomalie de l'émail et de fréquentes caries ont été rapportées dans le SPW. Un traitement orthodontique est souvent nécessaire de façon précoce en particulier afin de prévenir les troubles respiratoires du sommeil (SAOS).

- De plus, la faible production de salive nécessite une éducation de l'enfant et des parents. Les personnes atteintes du SPW sont **moins sensibles à la soif** et sont particulièrement à risque de déshydratation s'il fait chaud. Il est nécessaire de leur donner l'habitude de boire tous les jours régulièrement ainsi que de prévenir l'apparition de complications dentaires. Il faut **veiller cependant à une consommation excessive de boisson** qui peut être mal tolérée et entraîner une hyponatrémie rare chez l'enfant mais plus fréquente chez l'adulte. L'état dentaire des enfants est très nettement amélioré aujourd'hui du fait de la prise en charge globale.

- Recherche de troubles cutanéomuqueux

- Les ecchymoses, fréquentes, sont dues à une fragilité vasculaire.

- La faible sensibilité à la douleur est souvent retrouvée (mais inconstante) à l'origine de blessures fréquentes, voire de fractures passées presque inaperçues.

- Il est fréquent de retrouver des **lésions de grattage** sur le corps au niveau des bras, des jambes, du cuir chevelu, qu'il faut traiter et qui sont souvent déclenchées ou augmentées par le niveau de stress et d'anxiété. Comme mentionné plus haut, ces lésions de grattage peuvent aussi être retrouvées au niveau des **muqueuses** et en particulier la **muqueuse rectale**. Il faut particulièrement les rechercher et les évoquer systématiquement devant des épisodes de rectorragies, afin de les prendre en charge et en parler avec les familles qui peuvent les ignorer ou les minorer et éviter les explorations lourdes pour éliminer des pathologies inflammatoires. Une consultation spécialisée en gastro entérologie peut cependant être recommandée afin d'évaluer une éventuelle atteinte anatomique secondaire (ulcération, atteinte sphinctérienne...). Un avis dermatologique doit être demandé s'il existe des plaies cutanées sévères dont la cicatrisation est difficile.

- Recherche et évaluation de troubles neurologiques (cf. évaluation 0-3 ans)

### 2.7.3 A l'adolescence

Tous les examens et évaluations recommandés chez l'enfant doivent être réalisés. L'accent doit être mis sur certains aspects : l'apparition ou l'aggravation de l'obésité qui est plus fréquente que pendant l'enfance et les troubles psychiatriques qui apparaissent ou s'aggravent plus souvent à cet âge. On insistera également sur le risque d'apparition ou de décompensation du diabète lorsque l'obésité s'aggrave du fait de troubles du comportement alimentaire, d'autant qu'il existe des antécédents familiaux de diabète. Une évaluation du métabolisme glucidique doit être systématique à cette période.

- Évaluation du métabolisme glucidique et lipidique : glycémie à jeun, HbA1c (et si antécédents familiaux une hyperglycémie orale provoquée (HGPO)) sont à réaliser tous les ans surtout si l'adolescent est obèse et s'il existe un acanthosis nigricans.

- Évaluation diététique : la consultation diététique est systématique.

- Évaluation du développement pubertaire et de la fertilité : À l'exception de rares cas de puberté prématurée ou précoce, le développement pubertaire est en général tardif et toujours incomplet. Il est lié à un **hypogonadisme** dont l'origine n'est pas toujours centrale comme initialement supposé du fait de la dysfonction hypothalamique. Chez le garçon, il existe un continuum entre les formes centrales pures (rares) et les formes gonadiques pures et aucun cas de fertilité n'a été publié. Chez les filles, c'est le plus souvent une origine périphérique et un certain nombre d'entre elles ont une possible

fertilité : 4 cas de grossesses ont été publiés dans la littérature et d'autres sont connues. Le dosage d'inhibine B et d'AMH est utile pour évaluer la fertilité chez les filles.

Il est recommandé de réaliser :

- une évaluation hormonale par un test LHRH et au minimum le dosage des gonadotrophines de base (LH et FSH), un dosage des stéroïdes sexuels (estradiol chez la fille, testostérone totale chez le garçon), de l'AMH et de l'Inhibine B chez la fille.
- une échographie pelvienne chez la fille, une échographie testiculaire chez le garçon.

- Évaluation psychosociale et psychiatrique :

Elle est capitale à cet âge où les décompensations psychiques sont fréquentes en population générale et tout particulièrement chez les personnes avec un SPW. Elle recherche des troubles du comportement (cf. évaluation chez l'enfant), des troubles psychiatriques et doit évaluer les capacités d'adaptation.

Les adolescents présentant un SPW ont des troubles du comportement, une labilité émotionnelle et des déficits de la compréhension des codes sociaux) : ils sont de ce fait particulièrement sensibles aux problématiques du passage à l'âge adulte, justifiant **l'organisation de la « transition »** associant les équipes pédiatriques et d'adultes. **Cette période sensible** est très souvent marquée par la confrontation anxiogène aux difficultés d'orientation, d'adaptation sociale et de construction des indépendances ; la **vulnérabilité des personnes aux abus** est à considérer particulièrement sur l'ensemble des lieux de vie. Elle requiert des mesures de protection (curatelle, tutelle...) et de prévention (éducation à la vie affective, à la sexualité...).

Cette période peut être marquée par **l'apparition de troubles psychiatriques** tels qu'une dépression, **ou de difficultés psychiques** comme une prise de conscience par l'adolescent.e de sa différence et de ses difficultés dans les interactions sociales et dans les apprentissages. Cette prise de conscience est d'autant plus intense que l'adolescent.e a peu ou pas de déficit cognitif. L'acceptation du handicap et d'un milieu protecteur/protégé est bénéfique pour une meilleure évolution de la personne.

Les troubles psychiatriques peuvent être déclenchés par la confrontation à la réalité du handicap, et par les difficultés rencontrées dans la recherche d'une structure adaptée.

Des troubles du comportement de type colères ou recherche alimentaire peuvent également apparaître ou s'aggraver du fait d'éléments intrinsèques (affections médicales intercurrentes, éléments psychiques et / ou en lien avec les particularités neuro cognitives et sensorielles) et / ou d'éléments extrinsèques (dans son environnement, ses interactions ou dans son organisation comme par exemple l'incertitude qui peut exister sur son orientation).

Ces troubles du comportement qui apparaissent plus facilement à cette période de vie peuvent disparaître une fois que la cause est trouvée et que l'angoisse est apaisée.

#### 2.7.4 A l'âge adulte

La prise en charge à l'âge adulte est dominée par l'obésité et ses comorbidités, et les troubles psychiatriques. Elle doit aussi tenir compte des autres comorbidités qui sont plus nombreuses que chez l'enfant et peuvent s'aggraver.

- Évaluation de l'obésité et de ses comorbidités : en l'absence de prise en charge efficace pendant l'enfance et l'adolescence, le tableau est dominé par l'obésité qui est souvent sévère de grade II (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>) ou III (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) et les troubles du comportement alimentaire avec une obsession pour la nourriture (comparable à une addiction) et/ou tout ce qui s'y rapporte. De plus, certains patients bien contrôlés pendant l'enfance peuvent décompenser sur le plan psychique avec une aggravation des troubles du comportement alimentaire et du poids qui augmente très rapidement. Ces décompensations peuvent survenir à chaque changement du contexte familial ou du milieu de vie et il faut tenter de les prévenir et les anticiper. Des prises de poids importantes et très rapides sont parfois retrouvées lors des tentatives d'autonomisation du jeune, en particulier en cas de DI peu sévère.

La recherche exhaustive de complications de l'obésité est indispensable :

- recherche d'une hypertension artérielle et bilan **cardiologique** avec au minimum un électrocardiogramme (ECG), une échographie cardiaque, par un cardiologue habitué à prendre en charge des patients en situation d'obésité
- recherche de diabète ou de troubles de la **régulation glycémique** (glycémie à jeun, insulïnémie à jeun, HbA1c par les techniques de référence, l'hyperglycémie provoquée orale est très rarement nécessaire) ;
  - bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, LDL-c et HDL-c), bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT) à la recherche d'une stéatopathie métabolique (non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)) <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>); échographie hépatique si bilan biologique anormal ;
  - évaluation de la fonction rénale et des **troubles hydrosodés** (natrémie, kaliémie, créatininémie, clairance de la créatinine, microalbuminurie +/- protéinurie avec créatininurie) et osmolalité sanguine. Recherche d'infection urinaire asymptomatique par une bandelette urinaire lors des bilans systématiques du fait de la fréquence d'infections urinaires non symptomatiques et risque de pyélonéphrite à bas bruit.
  - évaluation précise des **capacités à l'effort** (épreuve d'effort) effectuée par un professionnel de santé formé, dans le but de prescrire et d'accompagner à la mise en œuvre d'une activité physique régulière adaptée.
  - évaluation **respiratoire** et neurologique des troubles du sommeil : épreuves fonctionnelles respiratoires pour évaluer les capacités respiratoires, mesure des gaz du sang à la recherche d'hypercapnie et/ou d'hypoxie-hypercapnie témoins d'une hypoventilation, **polysomnographie** et tests itératifs de latence d'endormissement diurne suivis de polysomnographie longue sur 24h dès que suspicion de **somnolence diurne excessive, de temps de sommeil trop allongé, de grandes difficultés à émerger du sommeil le matin ou après les siestes** (ivresse de sommeil) à la recherche d'une **hypersomnie** ou d'une **narcolepsie secondaires**. La somnolence diurne excessive impacte fortement la cognition (troubles attentionnels et exécutifs) et l'impulsivité. Un bilan ORL est à réaliser avant à la polysomnographie.
  - évaluation **nutritionnelle** avec une mesure de la dépense énergétique de repos (calorimétrie indirecte) si possible, une évaluation de la composition corporelle par absorptiométrie biphotonique si possible ou par impédancemétrie.

- Évaluation psychosociale et psychiatrique :

Les prises en charge psychologiques et psychiatriques, **éducatives et sociales** mises en place pendant l'enfance et l'adolescence, l'accompagnement des familles et des professionnels de proximité en lien avec les centres de référence et de compétence visent à diminuer au maximum les handicaps et à permettre l'acquisition de certaines autonomies par le patient. **On ne cherche pas l'Autonomie avec un grand A mais certaines autonomies sont possibles.**

Cette évaluation est indispensable et doit être répétée régulièrement et en particulier lors des phases de transitions/changements, compte-tenu de la vulnérabilité des patients porteurs du SPW. Elle comprend :

- l'évaluation du **comportement alimentaire** en utilisant pour base de discussion le **score de Dykens** (Annexe 7) et en discutant aussi de la prise des repas.
- l'évaluation systématique de **troubles du comportement** (crises de colère, automutilations, rituels) (cf. évaluation chez l'enfant), tant dans leur nature que dans leur cause/déclenchement et les prises en charge de ces situations de crise, psycho-éducatives et comportementales ou médicamenteuses si nécessaire.
- la recherche et l'évaluation d'une **symptomatologie dépressive ou anxieuse** en particulier lors d'une majoration de l'irritabilité, de pensées obsédantes, d'une acutisation des manifestations auto-agressives (lésions de grattage) ou encore d'une prise pondérale marquée. Les tableaux de dépression peuvent parfois passer inaperçus, avec une présentation où l'anxiété est au premier plan et non la tristesse de l'humeur.

- la recherche de **mises en danger** notamment **sur le plan sexuel** du fait d'une demande affective et « romantique » très importante qu'il est important d'accompagner ou **sur le plan financier** (du fait de l'impulsivité alimentaire, ils peuvent acheter des aliments en cachette et de façon excessive) est indispensable. Du fait des troubles du développement intellectuel et de la fragilité des cognitions sociales, les patients porteurs du SPW sont souvent plus exposés à ce type de difficultés, bien souvent sous-évaluées/ignorées par l'entourage et les professionnels. L'utilisation des **réseaux sociaux** augmente de façon considérable la mise en danger des personnes avec SPW dès l'adolescence et une vigilance accrue est indispensable avec une éducation de la famille et de l'entourage.

Les **addictions** sont fréquentes (**tabac, écrans**) venant ajouter un facteur de risque cardio vasculaire.

- Pour tous les patients et surtout ceux vivant au domicile parental, il est nécessaire d'évaluer la **dynamique familiale** et notamment le degré de souffrance et d'**épuisement des parents**, une **relation trop fusionnelle** voire dominante/tyrannique de la part du patient, afin de proposer un soutien adapté (soutien psychologique, éducation thérapeutique, aides humaines, séjours de répit). Ces éléments sont à réévaluer régulièrement dans le suivi des adultes, car les parents vieillissants peuvent avoir de plus en plus de difficultés à accomplir leur accompagnement.

#### - Recherche et évaluation des autres comorbidités :

##### - Évaluation endocrinienne et métabolique :

- exploration antéhypophysaire complète (IGF-1, 1 test de stimulation de GH si possible, T4L TSH, LH, FSH, testostérone et SHBG (sex hormone binding globulin), œstradiol, cortisol 8 h, ACTH si le cortisol est bas, IRM hypophysaire si non faite au cours de l'adolescence) ;

- chez la femme, le suivi gynécologique est classique. Une échographie pelvienne est recommandée pour évaluer et adapter l'imprégnation hormonale et apprécier la fertilité potentielle des patientes ; les mammographies seront réalisées selon le schéma habituel, tenant compte des facteurs de risque familiaux.

- chez l'homme, une échographie et une palpation testiculaire sont recommandées du fait des antécédents de cryptorchidie ; dès 40 ans le dosage du PSA est recommandé ;

- Evaluation de l'énurésie et des autres troubles urinaires. Une consultation avec un urologue spécialisé est indispensable en cas de troubles urinaires.

##### - Recherche de comorbidités gastro-intestinales :

- la **constipation** est très fréquente et doit être prévenue, on recherche des épisodes de **distension intestinale** qui peuvent se répéter et engendrer des complications aiguës ou suraiguës. La prévention des complications est indispensable par les conseils diététiques, l'attention portée à tous les médicaments prescrits et en particulier aux médicaments psychotropes qui peuvent aggraver/déclencher ces signes et lors de situations à risque (anesthésie, hospitalisations, immobilisations, etc). La faible sensibilité à la douleur fait que les plaintes sont faibles et le diagnostic d'occlusion fonctionnelle intestinale est souvent fait trop tardivement, mettant en jeu le pronostic vital.

- la recherche systématique des **troubles de l'oralité et de la dysmotilité œsophagienne** par l'interrogatoire (fausses routes, RGO) et par la radioscopie de déglutition et le transit œsogastrique (TOGD) qui doit être réalisé à tout âge y compris chez l'adulte et de façon répétée même en l'absence de symptomatologie clinique car ces troubles persistent toute la vie et le plus souvent sans expression clinique franche. **Ils peuvent être la cause de décès par inhalation**. Ces examens permettent de mettre en évidence des stases pharyngées, un trouble de la coordination de la déglutition, des troubles de la motilité œsophagienne avec stase alimentaire œsophagienne voire distension œsophagienne et des malformations œsogastriques. Il peut être nécessaire de réaliser une fibroscopie œsogastroduodénale, voire une intervention chirurgicale sur malformation.

- Recherche de troubles de la circulation veineuse et lymphatique : ces patients présentent souvent des troubles circulatoires, des **lipo-lymphœdèmes** pouvant être sévères qui limitent

leur mobilité et sont souvent compliqués par des **érysipèles** (à rechercher systématiquement dans ces situations). L'avis d'un phlébologue est recommandé s'il existe des troubles circulatoires des membres inférieurs d'autant que le risque thromboembolique est plus élevé chez ces personnes. La prévention des érysipèles par auto-examen des pieds doit être enseignée au patient et à l'entourage. Si cet examen régulier est difficile il est recommandé de **consulter un pédicure-podologue** tous les 3 mois environ pour soins des ongles, recherche de mycoses interdigitales, sécheresse et présence de fissures.

- Recherche de troubles orthopédiques : une évaluation radiologique du rachis est recommandée tous les 3 à 5 ans chez l'adulte du fait des antécédents de scoliose et des risques d'apparition ou d'aggravation d'une cyphose très fréquente chez l'adulte ou de complications post chirurgie de scoliose.

- Evaluation osseuse : une ostéodensitométrie et un dosage de 25OH-vitamine D3 sont à réaliser de façon régulière en raison d'une densité minérale osseuse faible avec un risque plus élevé d'ostéopénie, **d'ostéoporose** et **de fractures**. Ce risque est plus faible chez les personnes qui ont été traitées par hormone de croissance pendant l'enfance et correctement substituées en hormones sexuelles depuis l'adolescence.

- Recherche d'une épilepsie : certains patients présentent une épilepsie persistante à l'âge adulte et doivent être suivis par un neurologue.

- Évaluation de la sensibilité à la douleur : cette évaluation est nécessaire et l'information de l'entourage est justifiée pour éviter les erreurs diagnostiques ou les accidents (fractures passées inaperçues, complications digestives graves « indolores », brûlures).

- Recherche et évaluations des lésions de grattages cutanés et muqueux et des risques de surinfections (cf section enfants et adolescence).

### 2.7.5 Evaluation psychiatrique

Les troubles du comportement et psychiatriques peuvent se manifester à tout âge avec une aggravation à l'adolescence et au début de l'âge adulte. Ces troubles ne sont pas uniquement la conséquence du handicap mental.

L'évaluation psychiatrique doit se faire 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).

Il est important de reprendre ici les points forts à prendre en compte pour appréhender de manière optimale les personnes avec un SPW.

Les **troubles du comportement alimentaire** sont constants et leur intensité varie selon l'état psychologique du patient. Un changement brutal du comportement alimentaire est un indicateur de décompensation psychique. Les patients présentant un SPW ont une préoccupation prégnante pour la nourriture **proche de l'addiction** qui peut s'atténuer dans un environnement structuré et si l'on stimule d'autres intérêts.

Tous les patients atteints du SPW présentent des troubles cognitifs. Il existe cependant une grande variabilité de ce déficit entre les patients, pouvant aller d'un retard grave avec absence ou pauvreté de langage jusqu'à un retard léger avec de bonnes capacités. Cependant quel que soit le niveau, la capacité d'adaptation reste faible et donc l'intégration en milieu ordinaire s'avère difficile.

Les troubles du comportement et les troubles psychiatriques sont souvent la première cause de la diminution de la **qualité de vie** pour les patients et leur famille. **L'intégration et l'adaptation sociale** sont rendues difficiles ce qui empêche une autonomie de vie complète de tous ces patients. Les classifications nosographiques habituelles (DSM-5) ne décrivent pas valablement les troubles psychiatriques de ces patients et plusieurs approches conceptuelles ont été proposées ces dernières années (Cf argumentaire).



Les personnes avec un SPW présentent un profil psychopathologique commun auquel peuvent se rajouter des particularités d'organisation psychique (impulsif, compulsif, psychotique) et des états aigus (dépression, agitation) qui peuvent justifier une thérapie médicamenteuse.

Le **profil comportemental et psychopathologique** est modulé par le génotype (délétion, non-délétion). On observe plus souvent des troubles psychotiques chez les patients qui ne présentent pas de délétion. **Tous ces patients ont besoin d'un accompagnement psychothérapeutique** à visée de soutien individuel ou de groupe nécessitant un suivi psychiatrique et/ou psychologique.

Le profil comportemental et psychopathologique est influencé par les relations intrafamiliales, l'interaction sociale et l'éducation, ce qui justifie une évaluation psychosociale et psychiatrique systématique et répétée au cours du temps. Les patients atteints du SPW sont des personnes particulièrement **vulnérables** fragilisées par leur appétence alimentaire et leur crédulité et donc souvent **en situation de victimes**. Une **protection juridique** à l'âge adulte est presque toujours **nécessaire**.

Ces patients présentent une propension à affabuler qui nécessite une prudence rigoureuse dans l'interprétation de leurs discours.

Ils peuvent être impliqués dans des actes médico-légaux de plus ou moins grande gravité soit en situation de victime soit en situation d'acteur (dégradation, vol, agression...) qui nécessitent la prise en compte des caractéristiques de la maladie pour évaluer les responsabilités.

Troubles le plus souvent rencontrés :

Troubles cognitifs et de la communication :

- déficit cognitif léger ou moyen dans la majorité des cas
- rigidité mentale, absence de fluidité de la pensée, difficultés de conceptualisation
- déficits neuropsychologiques (attention, mémoire, fonctions exécutives)
- peu de sens figuré, difficultés d'abstraction d'où l'importance de faire passer des messages par l'écrit ou le visuel
- absence de sens critique
- difficultés avec les notions de temps, espace et de causalité

Troubles psychoaffectifs :

- labilité émotionnelle (concomitance des affects, proximité des pleurs et rires, rires automatiques, incoercibles)
- immaturité (objets transitionnels, préoccupations infantiles, disproportion des manifestations affectives pour les adultes)
- instabilité (fragilité des liens et prévalence de l'émotion sur le sentiment)
- appétence pour les relations sociales, cependant faible niveau de socialisations

Troubles du comportement :

- hyperphagie voisine d'une conduite d'addiction avec dépendance physique et psychique, impériosité alimentaire (craving), impossibilité de lutter contre la pulsion (perte de contrôle) ; autres addictions dont tabac, plus rarement l'alcool
- compulsions : appropriation, accumulation d'objets ou d'aliments
- fabulations, suprématie de l'imaginaire, pensée magique, absence de sens de la réalité, à différencier de la pensée délirante
- rituels parasitant la vie quotidienne et favorisant la lenteur
- impossible gestion du temps
- désinhibition, absence de pudeur
- vulnérabilité, crédulité (souvent victimes par absence de jugement)

### 3. Prise en charge thérapeutique

Le médecin traitant ou le médecin du centre de compétence doit demander une **carte de soins et d'urgence** au nom du patient au centre de référence (<http://www.chu-toulouse.fr/-prader-willi->) et expliquer 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.

#### 3.1 Objectifs principaux

- 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 ses complications
- Prendre en charge les troubles du comportement alimentaire en expliquant la notion d'addiction alimentaire
- Evaluer régulièrement et prendre en charge la DI dans toutes ses dimensions, cognitive, adaptative, troubles des apprentissages, des habiletés sociales, de la communication, de la pragmatique et 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

#### 3.2 Professionnels impliqués

Le SPW est un trouble 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. Il est nécessaire d'organiser une prise en charge multidisciplinaire en **hiérarchisant 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.

A tout âge, au sein des **CRM** et des **CC PRADORT**, les liens avec les centres de la **filière DéfiScience** et/ou les centres spécialisés et/ou intégrés (**CSO/CIO**) pour l'obésité sont cruciaux. Les **ERHR** peuvent être sollicités lors de situations complexes pour faire le lien entre les CRM/CC PRADORT, les établissements et structures du médicosocial et les familles.

En plus des professionnels impliqués dans l'évaluation initiale (cf. paragraphe 2.2), au stade de la prise en charge interviennent le médecin **scolaire** et le médecin de **PMI** chez l'enfant et la mise en place d'une aide sociale, éducative et familiale.

### 3.3 Les traitements ou prises en charge

#### 3.3.1 Traitements chirurgicaux et anesthésie

Toute intervention doit être réalisée en milieu hospitalier en évitant l'ambulatoire et en lien avec l'équipe spécialisée du CRMR ou CC.

L'équipe chirurgicale et anesthésique doit connaître les spécificités liées à la maladie et le contrôle de l'accès à la nourriture sera à surveiller durant toute l'hospitalisation.

- Il faudra s'assurer de l'observance du jeûne préopératoire, les personnes avec un SPW seront tentées de se procurer de la nourriture en cachette (des syndromes d'inhalation à l'induction anesthésique ont été décrits). Pour un respect du jeûne plus facile, prévoir la chirurgie en début de programme opératoire.

- La fonction respiratoire doit être explorée dans le cas de chirurgie lourde et une **VNI en pré opératoire** et pendant les premiers jours **post opératoires** peut être discutée avec le médecin du CCMR ou du CRMR qui connaît la personne.

- L'abord veineux est souvent difficile même en l'absence d'obésité du fait de leur fragilité vasculaire. Il est conseillé d'utiliser des moyens qui peuvent aider aux prélèvements tels qu'hydratation suffisante, couvrir les bras avec des manches longues et/ou plonger les mains/avant-bras dans de l'eau chaude

- Les personnes avec un SPW peuvent présenter une **sensibilité particulière aux anesthésiques**, en particulier aux analgésiques (antidouleurs) et sédatifs, ce qui peut occasionner des réponses prolongées. Une adaptation des doses administrées par titration sera donc nécessaire.

- Il existe une **dysautonomie** qui peut se manifester par des épisodes de bradycardie-tachycardie per opératoire avec hypotension.

- Les patients atteints du SPW doivent être **scopés** pendant les premières 24 heures au minimum.

- En post opératoire la surveillance renforcée est nécessaire :

- La tolérance inhabituelle à la **douleur** et la difficulté à exprimer les symptômes peuvent entraîner un retard de diagnostic des complications postopératoires. Le traitement de la douleur par les analgésiques devra donc être titré et évalué selon les échelles de douleur.

- **L'absence de fièvre** en cas d'infection peut rendre encore plus difficile la prise en charge.

- Du fait des troubles de la motilité intestinale, un retard de reprise du transit digestif est souvent observé et une **palpation quotidienne systématique de l'abdomen** est nécessaire.

- La prévention de la maladie thrombo-embolique est indispensable du fait de la tendance à la thrombophilie. La reprise rapide d'activité physique dès le lendemain de l'intervention si possible est nécessaire.

- Du fait de la fréquence des **grattages**, la cicatrisation peut être retardée et/ou compliquée par des surinfections. Il faut donc surveiller attentivement et protéger la cicatrice, des surinfections sévères post-opératoires ont été décrites à partir du foyer opératoire.

Chirurgies particulières :

- La chirurgie de la **scoliose** doit être faite par une équipe entraînée à la chirurgie des scolioses malformatives (risque plus élevé de complications respiratoires et thrombo-emboliques).

- La **chirurgie bariatrique n'est pas recommandée** en dehors de cas exceptionnels discutés en RCP nationales organisées par le CRMR PRADORT. En effet, la balance bénéfico-risque est largement défavorable compte tenu des résultats décevants sur l'évolution pondérale à moyen ou long terme et des risques inhérents à une vulnérabilité physique d'atteinte multi organes liée au syndrome, à une fragilité psychique et des complications postopératoires plus difficiles à diagnostiquer.

#### 3.3.2 Traitements pharmacologiques

**Les traitements endocriniens :**

Il existe un déficit combiné multiple des hormones antéhypophysaires à des degrés variables en lien avec un dysfonctionnement hypothalamique.

### ► Traitement par l'hormone de croissance chez l'enfant

- Plusieurs études ont montré une très bonne tolérance et un bénéfice en termes de **composition corporelle** avec une augmentation de la **masse musculaire** et une diminution de la masse grasse, augmentation de la vitesse de croissance et de la taille adulte, chez les enfants présentant un SPW, qu'ils soient déficitaires ou non en GH. **Le déficit cognitif** est moindre lorsque le traitement a été initié dans la première année de vie. Le début du traitement est proposé aujourd'hui dans les **premiers mois de vie, initié par un pédiatre endocrinologue** et poursuivi jusqu'à la fin de la croissance, après une évaluation globale et spécifique et en particulier la réalisation d'une polysomnographie ou au minimum une polygraphie (Annexe 8); s'il existe une obésité sévère (chez les enfants plus grands), il est nécessaire de s'assurer d'une adhésion de l'entourage à la prise en charge de cette obésité et aussi de l'absence de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et/ou d'hypoventilation nocturne non traitées qui contre-indiqueraient transitoirement le démarrage du traitement. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication ne requiert pas l'existence d'un déficit en GH ni la présence d'un retard statural (spécialités Genotonorm® et Omnitrope® en Europe).

- L'efficacité du traitement par GH n'est **optimale** que dans le cadre **d'une prise en charge globale**. Du fait d'une sensibilité plus élevée (par rapport aux enfants avec GHD) au traitement par GH, il est recommandé d'initier le traitement avec des faibles doses en augmentant progressivement les doses jusqu'à la dose totale au bout d'un mois pour éviter de possibles effets secondaires (ronflements, œdèmes, céphalées). Lorsque celui-ci est initié après les 2 premières années de vie, pour les enfants obèses, on prend en compte pour le calcul **le poids théorique pour la taille** qui donne un IMC au 97e percentile. S'il existe des signes de surdosage, on discutera de l'adaptation de la dose. La tolérance du traitement par GH chez l'enfant est excellente.

La surveillance du traitement ne diffère pas de celle réalisée pour les enfants avec un déficit en GH d'une autre étiologie sauf pour les deux aspects suivants :

- L'étude de la composition corporelle est recommandée tous les 3 à 5 ans.
- La recherche d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil n'est pas systématique bien que souhaitable après la mise en route du traitement par hormone de croissance mais elle est proposée en présence de signes évoquant un SAOS : ronflements, grosses végétations adénoïdes, respiration buccale, hypersudation nocturne.
- Les taux d'IGF-1 peuvent être élevés même avec des doses de GH très faibles et cela ne doit pas faire baisser la dose de GH en l'absence de signes cliniques évidents de surdosage.
- Une évaluation endocrinienne hypophysaire est justifiée en fin de croissance lorsqu'un traitement par GH a été prescrit pendant l'enfance, afin d'évaluer les dysfonctions hypophysaires et en particulier l'existence d'un déficit en GH. Il est recommandé que cet examen soit fait avant que le patient soit suivi par un médecin d'adultes.

### ► Traitement par l'hormone de croissance chez l'adulte

- Si aucune exploration hormonale et *a fortiori* aucun traitement par GH n'ont été réalisés dans l'enfance, un bilan hypophysaire avec tests de stimulation de GH est recommandé chez l'adulte (30 % environ des patients adultes sont déficitaires en GH).

- À l'heure actuelle, seuls les patients ayant un déficit en GH prouvé (pic de GH sous stimulation inférieur à 6 ng/ml en période de transition et inférieur à 3 ng/ml après 20 ans) peuvent bénéficier d'un traitement par GH dans le cadre de l'AMM en situation de transition (tableau de surveillance du traitement par GH chez l'adulte en Annexe 9). On sait bien aujourd'hui que les déficits hypothalamiques sont mal évalués par les tests de stimulation classiquement utilisés et que des tests normaux ne devraient pas être un argument pour arrêter le traitement par GH chez des adolescents/jeunes adultes qui ont été traités pendant l'enfance. De plus, dans les obésités hypothalamiques et surtout à l'adolescence et chez l'adulte jeune, les taux d'IGF-1 à cet âge ne sont pas toujours abaissés même lorsque les tests de stimulation de GH sont insuffisants. Une **aggravation** de la composition corporelle et du syndrome métabolique a été démontré **lorsque le traitement est arrêté** pendant cette période de transition adolescent jeune adulte.

- Les bénéfices à la poursuite, au démarrage, ou à la reprise du traitement par GH à la fin de la croissance sont : l'optimisation du pic de masse osseuse, la poursuite de l'amélioration de la force et de la masse musculaire, la réduction de la masse grasse, la prévention de la morbidité cardiovasculaire, et l'amélioration du bien-être et de la qualité de vie.
- Des données **récentes de haut niveau de preuve démontrent un effet bénéfique du traitement par GH sur la composition corporelle des patients adultes atteints du SPW, qu'ils soient déficitaires ou non et un effet néfaste à l'arrêt du traitement pendant la période de transition (voir argumentaire).**

En pratique, en fin de croissance, en l'absence de recommandations publiées, nous proposons l'approche suivante en accord avec l'adolescent(e) et sa famille :

- **si la réponse au test est < 6 ng/ml**, on propose de reprendre le traitement à la dose de fin de croissance en contrôlant l'IGF1 avec un objectif d'IGF1 normale. On baissera ensuite la dose vers l'âge de 20 ans en se basant sur le taux d'IGF1 (généralement à environ 0,5 mg/j).
- **si la réponse au test est > 6 ng/ml**, on ne reprend pas le traitement systématiquement si le patient souhaite interrompre et on propose un suivi avec une réévaluation clinique (recherche d'asthénie, diminution du tonus musculaire, augmentation de l'IMC, du tour de taille ou de la masse grasse et endocrinienne (taux d'IGF-1 et d'IGFBP-3) après 6 mois d'arrêt du traitement. Si la situation clinique est défavorable, on propose de reprendre la GH à la dose d'1 mg/j (ou de 0,5 mg/j si la reprise se fait après l'âge de 20 ans).

#### ► Traitement par hormones thyroïdiennes

C'est le traitement classique d'une hypothyroïdie. Il s'agit le plus souvent d'une hypothyroïdie d'origine hypothalamique avec une TSH basse ou normale avec des taux de T4L abaissés. Il est justifié dans ce cas de se référer aux valeurs de T4L pour le diagnostic et l'adaptation du traitement. Les taux de T4L sont souvent dans le tiers inférieur de la normale chez ces personnes et il est recommandé de compléter pour atteindre des taux de T4L au-dessus du tiers inférieur de la normale. Dans certains cas les taux de TSH sont élevés.

#### ► Traitement par les stéroïdes sexuels

- Le traitement par les stéroïdes pour l'induction, la promotion et le maintien de la puberté est **recommandé**.

- L'hypogonadisme est un continuum entre les formes centrales (d'origine hypothalamique) et périphériques (d'origine gonadique), avec des taux de stéroïdes non effondrés, ce qui justifie l'utilisation de faibles doses au démarrage du traitement et l'adaptation des doses à la tolérance clinique, aux troubles psychiatriques et à la densité minérale osseuse. Certains garçons peuvent présenter une augmentation de l'agressivité et de l'excitation d'où l'intérêt de débiter avec des doses faibles (50 mg) et d'adapter en fonction des signes cliniques. Néanmoins cela n'est pas retrouvé dans toutes les études. À l'heure actuelle, les patchs transdermiques de testostérone, et les formes trimestrielles de testostérone injectable ne sont pas remboursés mais pourraient présenter un intérêt car leur utilisation limite les pics de testostérone plasmatique observés avec les injections mensuelles.

- Pour les femmes, le protocole n'est pas différent de celui utilisé dans le traitement des hypogonadismes d'étiologie différente. On peut induire la puberté chez les jeunes filles avec un traitement oestrogénique transcutané en commençant par des doses très faibles (1/4 de patch à augmenter progressivement selon le même protocole utilisé dans le syndrome de Turner (mise à jour actuelle du PNDS syndrome de Turner). Il faut noter que les jeunes filles ont souvent des spottings qui restent difficiles à contrôler. Certaines adolescentes présentent un démarrage spontané de la puberté mais le plus souvent celle-ci est incomplète et on peut proposer un traitement par progestatif les 15 derniers jours du cycle (type Dydrogestérone ou Duphaston®). Le plus souvent on a recours à un traitement oestroprogestatif (par exemple Climaston 1/10® (17β Oestradiol et Dydrogesteroen) ou FEMSEPTcombi® (Oestradiol et Levonorgestrel)).

Si l'imprégnation oestroprogestative est suffisante en fin d'induction pubertaire et s'il n'y a pas de demande de règles par l'adolescente ou la jeune adulte, la prescription d'un traitement

oestroprogestatif n'est pas indispensable mais on doit informer que le traitement sera sans doute repris. Une surveillance de **la minéralisation osseuse** par ostéodensitométrie et de **l'échographie pelvienne** est nécessaire pour décider ou pas de la reprise du traitement.

Une substitution ayant un **effet contraceptif** doit être proposée chez les femmes pouvant avoir des relations sexuelles car certaines d'entre elles peuvent avoir des possibilités de grossesse. La mesure de l'inhibine B et de l'AMH plasmatiques combinée à l'échographie pelvienne (taille utérine et imprégnation oestrogénique, présence de follicules ovariens) aident à préciser les possibilités de fertilité. Le mode de vie, les souhaits de la patiente, le risque thromboembolique des pilules contraceptives chez les femmes en situation d'obésité, le tabagisme fréquent, les facteurs de risque cardio-vasculaire (HTA, tabac, DT2, dyslipidémie) et le risque ostéoporotique doivent être considérés pour décider des modalités du traitement hormonal.

#### ► Traitement par hydrocortisone

- Les données actuelles ne **sont pas en faveur d'un traitement systématique** des patients qui présentent un SPW car l'insuffisance corticotrope semble rare (environ 1% chez les adultes selon une étude européenne récente). Le traitement est indiqué dans les rares cas où les taux de cortisol 8h et d'ACTH sont abaissés à plusieurs reprises et/ou si le test au Synacthène® n'entraîne pas une élévation du taux de cortisol suffisante (en général > 180 ng/mL 2h après l'injection IM/IV du Synacthène®), d'autant plus qu'il existe une fatigabilité plus importante que celle retrouvée habituellement chez les patients avec un SPW. Le diagnostic du déficit corticotrope est très difficile et il n'y a pas de consensus sur les modalités de diagnostic. La supplémentation dans des situations critiques systématiques a été proposée par certains auteurs mais ne fait pas consensus aujourd'hui.

#### ► Traitement de l'adrénarchie précoce et/ou agressive

Il n'y a pas aujourd'hui de traitement consensuel, néanmoins le traitement par Hydrocortisone (10 mg par jour) est utilisé par certains experts pour diminuer la production de DHA et son effet au niveau de l'os et ainsi la maturation osseuse excessive avec une efficacité dans certains cas. Une étude (NCT01520467) dont les analyses sont en cours permet de penser qu'un traitement par anti-aromatase serait intéressant pour certains enfants. L'intérêt d'un traitement efficace sur la maturation osseuse est d'optimiser la taille adulte. Ceci est important car dans certains cas le bénéfice du traitement par hormone de croissance chez ces enfants sur la taille adulte est très diminué du fait d'une accélération de la maturation osseuse incontrôlée.

#### ► Traitement de la puberté précoce

Bien que rares, il existe des cas où la maturation osseuse excessive associée au début précoce ou prématuré de la puberté justifie de freiner temporairement la sécrétion gonadique par un agoniste du GnRH d'action prolongée. La surveillance de ce traitement doit être faite comme dans les autres situations en privilégiant la forme d'action prolongée de 3 mois. Il se peut qu'à l'arrêt du traitement, la puberté tarde à redémarrer et/ou se déroule de façon incomplète du fait de l'hypogonadisme qui va s'installer. Ceci doit être expliqué aux familles.

#### ► Traitement par hormone gonadotrophine chorionique humaine

Dans les 6 premiers mois de vie correspondant à la minipuberté (qui semble présente chez les garçons et chez les filles avec SPW), il est justifié de proposer un traitement par hormone gonadotrophine chorionique humaine (hGTC, Ovitrelle®), prescrit par un pédiatre endocrinologue (3 injections par semaine de 250 UI pendant 6 semaines) afin de tenter de traiter la cryptorchidie et donc de faire descendre les testicules dans les bourses et au minimum d'avoir une action sur le développement gonadique.

#### ► Traitement par Ocytocine chez le nouveau-né

Une étude de phase 2a publiée en 2017 a ouvert des perspectives intéressantes. Le traitement précoce des nourrissons avec un SPW par ocytocine intranasale sur une courte durée permettant d'améliorer à

la fois les troubles de l'oralité, de la communication et les habiletés sociales avec des effets durables sur le long terme. Une étude Européenne de phase 3 a démarré en 2020 avec des résultats attendus pour 2022. Une ATU pour les nourrissons de moins de 6 mois sera probablement disponible fin 2021 en France.

► Autres traitements médicamenteux à l'étude

De nombreux essais thérapeutiques sont en cours dans le SPW dont la plupart ont pour objectif principal de diminuer les troubles du comportement alimentaire et/ou le poids et/ou l'anxiété. Il est probable que de nouveaux médicaments pourront être utilisés dans les prochaines années.

► Traitement de la narcolepsie ou de l'hypersomnie

L'hygiène de sommeil est fondamentale avec des heures de lever et de coucher régulières de façon à respecter les besoins de sommeil le plus souvent supérieure à la moyenne. L'instauration de **siestes programmées** est recommandée si applicable au quotidien.

Le **Modafinil** (Modiodal®) est indiqué chez les patients présentant une hypersomnie ou une narcolepsie confirmée par la polysomnographie avec tests itératifs de latence d'endormissement interprétée par un médecin spécialiste du sommeil. La prescription initiale du Modiodal® est réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil.

Pour la prise en charge des hypersomnies centrales, il est conseillé d'adresser les patients aux **centres de référence ou de compétence de ces maladies** (cf. liste en Annexe 10). Le médecin spécialiste décidera de l'indication du traitement par Modafinil (Modiodal®) qu'il prescrira sur ordonnance d'exception. Il est recommandé de démarrer à faible dose et d'augmenter progressivement (200 mg chez l'adulte et 100 mg chez l'enfant) sous surveillance clinique avec doublement éventuel de la dose sur 15 jours, jusqu'à une dose maximale de 400 mg, en une ou deux prises, matin et midi. Avant la mise en place du traitement, il est nécessaire de réaliser un bilan cardio-vasculaire (recherche d'hypertension artérielle, électrocardiogramme). Il est important de noter que ce traitement est inducteur enzymatique et peut donc poser problème chez la femme sous contraception oestroprogestative. La surveillance clinique du traitement comporte :

- la recherche de signes de réaction cutanée : la survenue d'une éruption cutanée doit conduire à l'arrêt immédiat et définitif du Modafinil;
- une surveillance des troubles du comportement justifiant une demande d'avis psychiatrique (survenue de troubles du comportement avec irritabilité, anxiété, attaques de panique, agressivité, dépression, de symptômes psychotiques ou maniaques, d'idées suicidaires);
- une surveillance de la tension artérielle, de la fréquence et du rythme cardiaques ;
- la recherche de signes de surdosage : excitation, défaut d'endormissement.

Le Modafinil est considéré comme hors AMM chez l'enfant de moins de 18 ans. Néanmoins, il est utilisé par certaines équipes chez l'enfant atteint d'un SPW en raison de la fréquence de l'hypersomnolence (environ 40 à 50 % des patients enfants et adultes dans l'expérience du centre de référence) ; il faudra évidemment exclure ou traiter tout autre trouble respiratoire nocturne (apnées obstructives, centrales et hypoventilation) avant de poser le diagnostic d'hypersomnie ou de narcolepsie (53% chez l'adulte). L'hypersomnie aggrave les troubles du comportement, les difficultés scolaires et de socialisation qui sont importantes chez ces enfants. Notre pratique depuis 15 ans montre une bonne tolérance et une efficacité du Modafinil sur l'hypersomnie. Concernant les cataplexies, elles diminuent en fréquence lorsque la vigilance est restaurée ; si elles restent invalidantes, les traitements antidépresseurs comme la venlafaxine (Effexor®) 37,5 mg LP sont efficaces. Il ne faudra pas oublier de donner les **conseils d'usage concernant les risques (bain, natation ...)**.

Depuis deux ans, un agoniste inverse des récepteurs H3 de l'histamine, le **Pitolisant** (4,5 à 36 mg/j Wakix®) a obtenu une AMM pour le traitement de la narcolepsie et pour la somnolence résiduelle du SAOS traité, après échec ou contre-indication du Solriamfétol (SUNOSI®). Une étude est en cours aux USA sur son utilisation dans le SPW et des cas cliniques ont été publiés montrant des effets positifs (cf

argumentaire). Le Pitolisant présente des avantages : il n'a pas d'effets secondaires au niveau cardiovasculaire, induit beaucoup moins d'irritabilité que le modafinil et a aussi un effet positif sur les cataplexies.

Parmi les autres médicaments pouvant être utilisés pour traiter la narcolepsie chez l'enfant : le Méthylphénidate (10-60 mg/j) (Ritaline<sup>®</sup>, Ritaline<sup>®</sup> LP et autres médicaments LP) isolé ou en association au Modafinil. Il faudra être prudent à leur usage, ils ont plus d'effets secondaires en particulier cardiovasculaires, mais par contre ils ont plus d'effets bénéfiques pro-cognitifs et ont été largement utilisés chez l'enfant avec trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité. Le Solriamfétol (SUNOSI<sup>®</sup>) est un nouvel éveillant d'une famille sympathomimétique proche du Méthylphénidate, mais mieux toléré. Il est indiqué dans la narcolepsie et dans la somnolence résiduelle sous ventilation par pression positive continue. Il est contre-indiqué avant l'âge de 6 ans. Les données chez l'enfant sont en cours.

Le SUNOSI<sup>®</sup> (Solriamfetol) a l'AMM depuis 2020 pour le traitement de la narcolepsie de l'adulte et obtient des résultats très satisfaisants vis-à-vis de la somnolence avec des posologies allant de 75 à 150mg. On notera toutefois que contrairement aux molécules citées précédemment, le Solriamfetol n'a pas d'effet sur les cataplexies. Il présente pour effet secondaire principal une poussée d'hypertension artérielle à l'instauration du traitement qui s'estompe au bout de 2 semaines environ, mais qui nécessite une surveillance au domicile de celle-ci via des appareils d'automesure. L'expérience dans le SPW est très insuffisante.

#### ► Traitement de l'épilepsie

Le traitement de l'épilepsie est le même que pour la population générale. De même pour les convulsions hyperthermiques que peuvent présenter certains enfants avec un SPW.

#### ► Traitement médicamenteux des complications de l'obésité (diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle (HTA))

Il n'y a pas aujourd'hui de traitement de l'obésité ni de traitement pour les troubles alimentaires. La prise en charge thérapeutique des complications de l'obésité est conforme aux recommandations en vigueur pour les obésités non syndromiques.

**Traitement de l'HTA** : Il faut s'assurer que les inhibiteurs calciques n'aggravent pas les œdèmes des membres inférieurs. Les recommandations sont celles de la population générales (HAS 2016).

**Traitement du diabète** : Si les recommandations classiques de modifications du mode de vie ne peuvent être mises en place, le contrôle du diabète est obtenu le plus souvent avec des traitements classiques. Si ce n'est pas le cas, en particulier chez l'adolescent, la période où le diabète apparaît le plus souvent (âge moyen d'apparition 20 ans et dans notre étude récente non encore publiée 16 ans), le traitement de première intention est la **Metformine**. Il conviendra d'en évaluer la tolérance digestive, les épisodes diarrhéiques pouvant être difficiles à gérer chez des patients présentant une DI sévère. Les situations fréquentes avec des règles hygiéno-diététiques très difficiles à mettre en place, justifient l'association d'un autre traitement voire de l'insuline. Deux molécules semblent particulièrement intéressantes d'autant que la Metformine seule est rarement efficace dans ce diabète qui semble particulier chez les personnes avec un SPW :

- Les **analogues du GLP-1** avec une efficacité intéressante observée dans certains cas sur l'appétit et sur le poids. Une attention particulière sera portée sur la possible aggravation d'une possible gastroparésie préexistante justifiant d'interrompre le traitement au moins 8 jours avant une intervention chirurgicale. Dans notre expérience les effets digestifs ne sont ni plus fréquents ni plus sévères chez ces personnes. De nouveaux agonistes pourront sans doute être utilisés dans les prochaines années

- Les **inhibiteurs du transporteur sodium/glucose SGLT2**. En cas de diabète incontrôlé du fait des troubles du comportement alimentaire importants avec une double ou triple thérapie déjà mise en place, les inhibiteurs du transporteur sodium/glucose du SGLT2 ont été utilisés. Deux publications récentes ont montré une efficacité très importante de l'association inhibiteurs du SGLT2 et analogues du GLP-1 sur le diabète et dans un cas, sur le comportement alimentaire et sur le poids. Une attention particulière doit être portée sur la prise de boisson qui doit être adaptée étant donné l'augmentation



de la diurèse associée à ce traitement et sur le sur-risque d'infection urinaire et/ou mycose génitale et d'acidocétose. L'augmentation dans les études, de la fréquence des infections génitales chez la femme en particulier doit inciter à une surveillance accrue.

- L'association analogue du GLP1 et inhibiteur SGLT2 n'a toutefois pas l'AMM en France et ces 2 molécules n'ont le remboursement qu'en association avec la Metformine, à privilégier en 1ère intention.

Il est important d'être vigilant sur l'observance médicamenteuse et aussi sur la **surconsommation** médicamenteuse qui est observée chez certains patients pour obtenir une hypoglycémie et avoir ainsi l'accès à un complément alimentaire.

#### ► Traitement par vitamine D

Le traitement par vitamine D doit être mis en place chez tous les patients. Chez l'enfant la supplémentation habituelle par vitamine D est mise en place dès la naissance. A partir de l'âge de 2 ans, il est plus simple de proposer une ampoule de 250H D3 100 000 UI tous les 3 mois par voie orale. Ce traitement est adapté en fonction des réserves mesurées dans le sang lors du suivi de routine. Les patients en situation d'obésité surtout les adultes nécessitent souvent une ampoule par mois ou tous les 2 mois pour maintenir le taux souhaité supérieur ou égal à 30 ng/ml.

#### ► Traitements psychotropes

- Les psychotropes sont à envisager **après échec des stratégies psychoéducatives et comportementales bien conduites**. Il n'existe pas de traitement spécifique pour les troubles comportementaux ou psychiatriques du SPW. Toutes les catégories pharmacologiques de psychotropes sont utilisées dans le SPW (hypnotiques, antidépresseurs, neuroleptiques, thymorégulateurs ...). Toute modification comportementale doit s'accompagner de la recherche d'une étiologie somatique.

- La présence d'un épisode **dépressif** caractérisé ou d'un **trouble anxieux** peut justifier la prescription d'un traitement antidépresseur, avec un profil de sécurité de prescription très nettement en faveur des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), **à faible dose**. Il est important de préciser au patient et à sa famille la fréquence des effets secondaires initiaux à l'introduction du traitement (nausées, vomissements, céphalées), qui sont généralement transitoires. Une persistance de ces symptômes doit faire discuter un changement de molécule.

-Les études avec **Topiramate** (hors AMM) n'ont pas permis de mettre en évidence des réels effets sur les troubles du comportement en lien avec l'impulsivité (agressivité, impulsivité et grattage). Cependant chez certains patients on observe une amélioration de ces symptômes d'où l'intérêt de la prescription. Une étude clinique récente a montré un effet significatif sur l'hyperphagie. Le Topiramate est une molécule s'introduisant à une posologie de 25 mg, avec une dose maximale de 200 mg par jour. Un lissage sur la journée (prise matin, midi et soir) peut être envisagé. Il convient d'être attentif à l'effet dépressogène de cette molécule et toujours évaluer la présence d'idées noires ou suicidaires chez le patient avant sa prescription. Le Topiramate est contre-indiqué chez les patients présentant une comorbidité psychotique, avec présence d'hallucinations. Il induit souvent une majoration de la somnolence qu'il convient donc de surveiller. La répartition de la dose journalière peut être adaptée en privilégiant une prise nocturne.

Les **antipsychotiques de deuxième génération** sont à l'origine de moins d'effets secondaires extrapyramidaux par rapport aux neuroleptiques mais ils induisent plus fréquemment une prise de poids et sont diabétogènes. A noter que l'Aripiprazole (Abilify®) est celui qui a un meilleur profil sur le plan métabolique, il serait peut-être à prescrire en 1ère intention.

- La mise en place d'un traitement psychotrope nécessite une **évaluation des risques par rapport aux bénéfiques** et une connaissance des particularités cliniques liées aux troubles du neurodéveloppement. Le traitement sera initié à des **posologies très faibles**, un ajustement des posologies pour minimiser les

effets secondaires permettra l'acceptation du traitement par le patient et sa famille et donc une bonne observance, l'indication du traitement psychotrope sera à réévaluer régulièrement.

- Il n'est pas nécessaire, voire il peut s'avérer dangereux, d'adapter la posologie en fonction du poids. Il est conseillé de débiter avec des doses les plus faibles possibles et augmenter en fonction de la clinique.

- Les **benzodiazépines sont à éviter**, principalement si obésité sévère et/ou insuffisance respiratoire à cause du risque de dépression respiratoire et d'aggravation de l'hypoventilation alvéolaire.

- En cas d'anxiété il est recommandé d'utiliser plutôt de l'Hydroxizine ou Atarax®, 25mg : ½ ou 1cp pour les enfants et jusqu'à 100mg pour les adultes avec une vigilance sur le potentiel effet torsadogène en association avec certains ISRS ou antipsychotiques.

- La présence de **lésions d'automutilations** (notamment à type de grattages) peut également conduire à une prescription médicamenteuse : antidépresseur ISRS (Sertraline ou Fluoxétine) ou Topiramate.

- La prescription de **Méthylphénidate** (Ritaline® et ses dérivés LP type Concerta®, Quasym® et Medikinet®) peut s'envisager en cas de trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité. Les règles de prescriptions sont alors les mêmes qu'en population générale : ordonnance sécurisée de 28 jours maximum, avec prescription initiale par neuropédiatre ou pédopsychiatre hospitalier, et renouvellement mensuel possible par le médecin généraliste. Une consultation cardiologique avec un électrocardiogramme est nécessaire avant toute prescription. Le Méthylphénidate est déconseillé chez les patients présentant une comorbidité psychotique.

- La présence **d'insomnies** (difficultés d'endormissement), rares chez ces patients, peut amener à proposer un traitement par mélatonine d'action prolongée (Circadin® LP 2 mg ou Slenyto® comprimé à 1 mg et 5 mg). On observe que la dose de 5 mg de Slenyto® a un effet sur l'endormissement, la continuité du sommeil mais aussi sur le comportement.

### 3.3.3 Autres traitements

#### ► Prise en charge des troubles respiratoires du sommeil

On recommande en 1ère intention la prise en charge des troubles ORL avec une adénoïdectomie et/ou amygdalectomie si nécessaire et bien encadrée et également une prise en charge orthodontique précoce associée à la prise en charge orthophonique.

La persistance des troubles respiratoires obstructifs nécessite la mise en place d'une **assistance respiratoire** qui doit être surveillée par une équipe multidisciplinaire des troubles respiratoires du sommeil (pneumopédiatre, somnologue, ORL, orthodontiste, orthophoniste, kiné oro-facial...) au minimum tous les 6 mois. Il peut y avoir des troubles orthodontiques expliquant ces apnées obstructives et nécessitant une prise en charge par une équipe habituée aux enfants présentant un handicap. Cette prise en charge permet de diminuer les hypopnées et apnées obstructives et leurs conséquences à long terme.

Chez l'enfant, la mise en place et le suivi de l'assistance respiratoire par **polysomnographie** est recommandé. La polysomnographie chez l'enfant doit être interprétée par un pneumopédiatre ou un spécialiste du sommeil de l'enfant (cf. Annexe 5 normes « enfant »).

On doit dépister des signes cliniques évocateurs d'une aggravation : à côté des signes classiques de SAOS, des céphalées matinales d'apparition récente doivent faire évoquer une hypercapnie et plus rarement des troubles tensionnels ou du rythme cardiaque. Des troubles vasomoteurs, une hypersudation, une hypotension artérielle doivent faire évoquer une dysautonomie qui doit être évaluée dans un service spécialisé.

#### ► Prise en charge de troubles associés

- correction de troubles de la réfraction par le port de verres correcteurs ;

- traitement de la scoliose par le port d'un corset, chirurgie (cf. § 3.3.1);

- semelles plantaires, chaussures spéciales du fait de l'hypotonie, de pieds fragiles.

- drainage lymphatique et contention veineuse parfois malaisée pour des raisons anatomiques. Prescription de chaussettes, bas ou collants de contention sur mesure, parfois bandes de contention dans les cas les plus extrêmes.
- Soins dentaires réguliers
- Surveillance cutanée (mycoses, grattages, érysipèles fréquents)
- Prévention, surveillance et traitement de la constipation

### 3.3.4 Prise en charge diététique

#### Principes généraux :

La prise en charge diététique précoce, dès la naissance, avec un suivi personnalisé est **indispensable** pour accompagner l'enfant et sa famille tout au long de sa vie.

Elle vise à proposer un mode alimentaire structuré avec des repas réguliers dans un cadre bienveillant qui va permettre, à chaque étape, d'adapter l'apport calorique en fonction de la dépense énergétique tout en veillant à couvrir les besoins nutritionnels. En aucun cas, l'alimentation ne doit être un moyen de punition ou de récompense.

**La collaboration étroite entre les intervenants** médicaux (médecin, pédopsychiatre...) et paramédicaux (psychologue, orthophoniste, diététicien...) est essentielle pour une prise en charge personnalisée et adaptée à chaque personne. Le lien entre le CRMR et les diététiciens de proximité est primordial pour informer, former, créer un maillage et une cohérence dans l'accompagnement.

- Il est recommandé que ces patients aient une alimentation équilibrée et réduite en calories par rapport aux apports nutritionnels conseillés du fait d'une **dépense énergétique de repos plus basse**. La prévention et le dépistage de l'ingestion de produits alimentaires ou non alimentaires non comestibles doivent être réalisés.
- Il est recommandé d'insister sur l'importance d'assurer une hydratation correcte. Il est parfois utile d'aromatiser l'eau sans la sucrer pour faciliter la déglutition des liquides et/ou d'utiliser de l'eau épaissie ou légèrement gazeuse.
- La **pratique d'une activité physique régulière** est nécessaire et doit être organisée avec un accompagnant ou un éducateur médicosportif ou enseignant en Activité physique adapté (E-APA) qui peut être membre d'une association.

#### Chez le nourrisson :

- La prise en charge précoce des troubles de l'oralité (suction/déglutition) a pour objectif de stimuler l'oralité, de prévenir les fausses routes (souvent silencieuses et retrouvées à la radioscopie de suction/déglutition) et leurs complications respiratoires avec un risque vital.
- Une sonde nasogastrique est nécessaire dans plus de 80% dès la naissance du fait d'un refus de téter et/ou une absence de sensation de faim et/ou, un trouble de la suction/déglutition avec une grande fatigabilité associée à l'hypotonie. On peut dans de rares cas proposer une **alimentation au sein avec des dispositifs (exemple DAL)** permettant de diminuer la suction et d'apporter le lait dans la bouche du bébé. On peut aussi stimuler la **suction non nutritive au doigt**, en même temps que le lait est apporté par une petite sonde dans la bouche. La sonde nasogastrique va permettre de couvrir les besoins énergétiques et d'assurer une bonne hydratation. La tétée est systématiquement proposée sauf si l'enfant est très fatigué et le complément est apporté par la sonde nasogastrique.
- L'accompagnement du professionnel spécialiste de l'oralité permettra **d'adapter la posture**, le choix de la **tétine** et la **texture**/épaississement du lait. L'épaississement du lait, pas trop important d'autant plus que l'enfant est nourri avec le lait maternel, peut être nécessaire pour éviter et/ou diminuer les fausses routes.
- **L'apport calorique chez le nourrisson est adapté en fonction de la prise de poids et de la courbe de corpulence.**

- La diversification peut être proposée à l'âge normal vers 6 mois et avant si la prise des biberons est toujours très difficile. Dans ces situations, on peut proposer à l'enfant la prise de lait avec une tasse ou une cuillère.
- Il est recommandé d'évaluer l'intérêt d'un **traitement anti-reflux** lorsque celui-ci est évident cliniquement ou identifié sur la radioscopie de déglutition.
- L'absence de sensation de soif nécessite de proposer de l'eau régulièrement dès la mise en place des repas. Les supports utilisés peuvent être variés (biberon, tasse, cuillère, verre, paille...), le goût ainsi que la texture pourront être adaptés à l'enfant selon ses capacités en évitant toutefois l'ajout de saveurs sucrées.
- La mise en place des repas va permettre de travailler sur les habitudes familiales, les idées reçues et permettre un accompagnement vers un équilibre alimentaire familial progressif et établir un lien de confiance.

#### Chez le jeune enfant :

La surveillance régulière de la cinétique de la courbe de corpulence va permettre d'ajuster les apports caloriques en fonction de la dépense énergétique pour éviter une prise de poids excessive. Il est important de considérer, au-delà de l'aspect alimentaire, le contexte familial, les capacités motrices de l'enfant, afin d'ajuster les conseils donnés :

- une **répartition alimentaire individualisée** incluant des repas réguliers est proposée en accord avec les habitudes familiales et les recommandations liées au syndrome. Ceci va permettre de maintenir un cadre rassurant pour l'enfant et sa famille.
- un **PAI** pourra être mis en place à l'école, s'il n'a pas déjà été proposé, pour garantir le maintien et la cohérence du cadre instauré au domicile.
- Il est important que l'enfant soit **acteur** en comprenant ses besoins dès le plus jeune âge (connaître les groupes d'aliments, comment on adapte le repas suivant si un repas est plus riche...)
- Trouver du **plaisir** « cuisine » en jouant sur la présentation, les épices....

#### Chez l'enfant /l'adolescent :

L'apparition des troubles du comportement alimentaire se fait généralement de manière progressive, le **maintien du cadre bienveillant** est primordial et permet de rassurer l'enfant. Les enfants sont en capacité d'acquérir les connaissances théoriques sur l'alimentation, mais la pathologie, dans la plupart des cas, ne leur permet pas de contrôler leur impulsivité alimentaire.

- Il est important **d'identifier les situations** qui peuvent générer une perte de contrôle des prises alimentaires avec une activité importante de recherche alimentaire, des chapardages fréquents, des ingestions en grande quantité voire des ingestions de produits non alimentaires (mal-être, changement d'habitude du quotidien, surexposition alimentaire, extras répétés...).
- Il est nécessaire **d'aménager l'environnement** avec notamment un accès limité à la nourriture voire la **fermeture de la cuisine qui est vécue comme rassurante par l'enfant et l'adolescent**.
- Il est important de limiter la consommation de produits à saveur sucrée (sucre, édulcorants...) et des extras en anticipant avec l'enfant et sa famille.
- Il faut faire attention aux **fibres alimentaires** qui sont importantes pour réguler le transit mais un excès peut entraîner ou aggraver des désordres à type de ballonnements, flatulences...
- Il est primordial de maintenir **un repas familial le plus serein possible** afin de préserver la qualité de vie de la famille y compris de la fratrie : anticiper la préparation des repas, respecter les horaires, la qualité, les saveurs et la quantité des aliments, une présentation attrayante avec un volume rassurant, raccourcir la présence de l'enfant à table... Des explications et l'implication de l'enfant permettent une meilleure acceptation et des capacités d'acquisition des connaissances.
- **L'entourage familial doit maîtriser l'accès à la nourriture à la maison comme à l'extérieur** (moyens de restriction auprès des commerçants, structures d'accueil, foyers, hôpitaux ...) car des débordements sont possibles et difficiles à identifier : vols (argent, clés, objets...), chapardages, fouilles de poubelles mais aussi trocs et élaborations de stratagèmes... L'éducation de tout l'entourage (famille, amis, référents, personnels d'établissement...) est dans ce sens indispensable. Cela demande

une **surveillance constante** à table comme en dehors des repas. La famille apprendra à anticiper : l'anxiété, l'ennui ou toute autre perturbation émotionnelle qui peut également majorer l'envie de manger et/ou la quête de nourriture.

- Les quantités absorbées dans certaines situations non contrôlées peuvent être démesurées et les produits ingérés pas toujours comestibles (déchets, aliments pour animaux, crus, surgelés, terre, végétaux...).

#### Chez le grand adolescent et l'adulte :

La **transition** entre le service de pédiatrie qui a suivi le patient et le service d'adulte **est à anticiper** et à **organiser** entre tous les professionnels pour une meilleure prise en charge. La cohérence entre tous les professionnels et la famille est indispensable pour instaurer un climat de confiance avec le patient et diminuer son anxiété.

Il est recommandé que ces patients aient à vie une **alimentation hypocalorique** par rapport aux apports nutritionnels conseillés habituellement. Il est impossible pour un adulte avec un SPW de contrôler de manière autonome son alimentation. Il ne peut pas en être capable de manière durable.

- Un **cadre alimentaire individualisé**, posé et établi avec le/la diététicien.ne est indispensable, celui-ci sécurise le patient. Ce cadre alimentaire sert de référence pour tous et peut évoluer en fonction du contexte. Ce cadre peut parfois paraître très restrictif, cependant l'absence d'accès libre à la nourriture permet souvent au patient une plus grande liberté, en permettant de décentrer la pensée prégnante et envahissante de la quête alimentaire. Il est ainsi plus libre de profiter d'autres occupations sans rapport avec l'alimentation.

- La prise alimentaire (repas, collation) est toujours **source d'anxiété**, les repas doivent être réguliers et respecter des horaires, quantités, et contenus selon la maxime utilisée par une équipe américaine **«pas de doute, pas d'espoir, pas de déception»**.

- Une adaptation de l'environnement alimentaire est indispensable, on évitera le plus possible les tentations, stress, les accès aux aliments comme à l'argent de manière plus générale, on anticipera les sorties/achats et fêtes.

### **3.3.5 Prise en charge rééducative**

L'approche est globale, somatique et psychique ; elle fait appel à des équipes multidisciplinaires médicales, éducatives, sociales et rééducatives (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, ergothérapie, etc.).

#### Chez l'enfant

- Il est recommandé de sensibiliser les familles à l'importance de stimuler la communication et la sensorialité dès la naissance en s'appuyant sur des équipes spécialisées (CAMSP, SESSAD, équipes de professionnels installés en libéral).

- Dès la période néonatale, une rééducation adaptée (**kinésithérapie motrice, oralité, psychomotricité**) est mise en place avec un accompagnement familial.

- La mise en place de l'évaluation et de la **rééducation orthophonique** doit être extrêmement précoce dès les premiers mois pour travailler l'oralité et accompagner les parents et précéder l'entrée à la maternelle. Celle-ci doit se poursuivre tout au long de la vie car la grande majorité des patients présente des troubles de la phonation avec une hypophonie (timbre plus faible), un manque d'ajustement prosodique (accent, ton, intonation, rythme...) et un retentissement sur l'intelligibilité ainsi que des troubles de la fluence. Certains peuvent présenter un bégaiement. Il existe très rarement une vraie dysarthrie. Afin de favoriser l'acquisition de la parole et des usages sociaux de la communication, l'utilisation de supports de **Communication alternative augmentative** (CAA) telles que Babysigne, LSF et Makaton sont la plupart du temps indispensables. Ils étayent et renforcent la compréhension de l'enfant par d'autres canaux et lui permettent de s'exprimer plus précocement et de façon plus compréhensible. **La prise en charge orthophonique précoce**, visera à accompagner les

processus d'apprentissage langagier et soutenir la pragmatique de communication. Les parents doivent être accompagnés pour la communication. De rares cas de dysphasie ont été décrits.

Ces patients présentent des troubles mixtes de l'oralité : troubles du temps oral (contrôle du bolus alimentaire, mastication) et de la coordination de la déglutition avec une dysmotilité œsophagienne qui entraînent une dysphagie tout au long de la vie et rares sont ceux qui s'en plaignent. L'ergothérapie peut être utile pour aider à contrôler la prise du repas (installation du patient, morceaux et volumes adaptés, rapidité du repas), pour proposer des outils adaptés afin de prévenir les fausses routes. Elle est indiquée aussi pour les patients en situation d'obésité très sévère afin d'optimiser leurs autonomies.

- Des ateliers sur les **habiletés sociales** peuvent être proposés ainsi que des ateliers sur les émotions : la compréhension, la reconnaissance et la régulation. Une thèse a mis en évidence l'intérêt de travailler le mime pour exprimer les émotions. Un **atelier « Emotions »** a été élaboré et intégré dans un programme d'**ETP** pour les patients adultes et sera également adapté et proposé aux enfants et adolescents. Une mallette d'outils est actuellement mise en place dans le cadre de la filière DéfiScience et les documents pourront être disponibles sur le site de la filière (<https://www.defiscience.fr/>).

- La prise en charge en **psychomotricité** vise à travailler l'équilibre, les coordinations motrices, les gnoso-praxies visuelles, la somesthésie. Elle permet également de travailler les capacités d'attention, la motricité fine, le repérage spatiotemporel.

- Il est important de travailler tôt sur **l'adaptation aux changements** en rassurant sur la présence d'un cadre.

- Ces prises en charge peuvent être partagées de manière variable selon les ressources humaines locales par différents professionnels.

#### Rééducations à l'adolescence et à l'âge adulte

Elles sont nombreuses, adaptées aux besoins de la personne et réalisées en cohérence d'équipe. Elles sont réparties en fonction des thérapeutes et en complémentarité.

Il s'agit d'accompagner la personne à acquérir des autonomies et pas l'Autonomie.

- Prise en charge par un **masseur-kinésithérapeute** pour améliorer la fonction respiratoire, stimuler le renforcement musculaire global, la posture, la statique vertébrale (école du dos), proposer des séances de drainage lymphatique, de réentraînement à l'effort, et travailler sur la sensation de la douleur et sa prise en charge et accompagner et conseiller les aidants.
- Prise en charge par un enseignant en activité physique adaptée (APA). **Elle vise à favoriser l'adhésion et l'accompagnement aux Activités Physiques Adaptées**, l'aide au maintien et à l'amélioration des capacités cardio-respiratoires et musculaires, la socialisation.
- Prise en charge par un psychomotricien. Elle vise à améliorer la coordination dynamique générale et le schéma corporel, l'espace et le temps, l'image du corps, les capacités de relaxation et de détente psychocorporelle.
- **L'Ergothérapeute** accompagne l'intégration de notions d'organisation et de planification, de processus cognitifs mis en jeu dans la réalisation des actes de la vie quotidienne/aide à la création de protocoles personnalisés. Il évalue les besoins en aides techniques (toilette/habillage, repas, coussins...), et favorise une installation adaptée aux repas et l'apprentissage à la reconnaissance et à la gestion des émotions, travail des techniques de relevé du sol.
- La reprise de la **rééducation orthophonique** est souvent utile, alliée à des activités facilitant la phonation, qui a tendance à se dégrader rapidement en l'absence de stimulation (chant, théâtre...).

### **3.3.6 Intérêt d'un suivi éducatif**

La prise en charge éducative est inhérente à l'accompagnement des personnes avec SPW et de leur entourage tout au long de leur vie. L'éducation **est un des piliers** de la construction de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte et participe à **l'étayage de la famille dans l'accompagnement**, parfois

difficile, de leur enfant. Le cadre éducatif a une forte influence sur les troubles du comportement, notamment, les enfants peuvent adopter très tôt des conduites tyranniques face à un style parental peut être trop permissif. Un accompagnement éducatif peut s'avérer nécessaire. Les professionnels de l'éducation spécialisée peuvent intervenir dès la petite enfance et au moment de l'adolescence, puis à l'âge adulte.

Une **démarche éducative et sociale globale** est souvent nécessaire pour accompagner les capacités de socialisation, d'autonomie, d'intégration ou d'insertion. Que la personne avec SPW soit accueillie en institution (de manière permanente ou ponctuelle au sein de SESSAD ou d'IME chez les enfants et adolescents et équipe de SAVS/SAMSAH, de foyer de vie chez les patients adultes), vive dans sa famille ou dans son logement personnel (plus rarement), ce travail doit se faire dans une **dynamique pluri-professionnelle et en associant la collaboration de l'entourage**.

**A l'âge adulte, la question des indépendances reste la problématique majeure** qui doit guider le suivi éducatif, le trouble du comportement alimentaire restant bien souvent le premier facteur d'échec à l'intégration. L'autonomie inaccessible dans la gestion de l'alimentation conduit donc à prioriser le cadre et adapter un environnement dans lequel pourra alors s'inscrire un étayage des capacités.

Dans l'accompagnement du quotidien, les axes éducatifs sont nombreux et différents selon l'expression de la maladie de la personne accompagnée.

On retrouve cependant des besoins récurrents :

- De repères stables et rassurants (personnes ressources, élaboration d'outils de communication, compréhension, prévisibilité)
- De stimulations régulières pour maintenir les indépendances acquises ou les développer
- D'un décentrage des pensées parasites (par le biais d'activités, de stratégies d'évitement, etc...)
- D'une aide pour la gestion des mesures (temps, espace, quantités...) et de la planification
- D'une valorisation des capacités

Dans l'accompagnement des relations interpersonnelles, **l'intervention éducative visera à favoriser la meilleure intégration possible de la personne avec SPW à la vie sociale :**

- Evaluer et anticiper les situations anxiogènes ou les facteurs déclenchants des troubles du comportement, en travaillant sa compréhension
- Développer et accompagner la compréhension et l'acquisition des codes sociaux
- Chercher une médiation lorsque les relations avec les autres deviennent inadaptées ou conflictuelles (dans un groupe, dans une relation de couple, en famille).

Prenant appui sur ces accompagnements qui doivent être réévalués régulièrement, **la relation éducative doit favoriser l'acceptation d'un parcours de vie qui limite certains possibles et permettre de co-construire avec la personne avec SPW un projet de vie adapté et épanouissant s'appuyant sur les capacités de la personne**. A chaque étape de la vie, le suivi éducatif peut jouer un rôle important en termes d'adaptations ou d'orientations en vue de réduire les risques de ruptures :

- Conseils aux familles, aux partenaires
- Transmissions d'informations
- Coordination entre les différents acteurs du projet
- Accompagnement du projet

### 3.3.7 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

#### ► Accompagnement familial, éducation de l'entourage et contrôle de l'environnement

- Accompagner les parents à une prise de conscience qu'une prise en charge précoce et globale est indispensable pour prévenir l'apparition de l'obésité. Sans le contrôle strict et précoce de l'environnement, l'obésité apparaît chez tous les enfants présentant un SPW dès les premières années

de vie. Les parents vont aussi comprendre les comportements et en particulier ce qui est dû à la maladie et ce qui est dû à la personne et à l'environnement/contexte.

- On abordera le **lien fusionnel** qui s'il est trop important est dommageable tant pour la personne que pour la famille afin de montrer à la personne qu'il peut s'ajuster.

- On travaillera des **séparations régulières avec la famille** qui permettent d'avoir des moments de répit pour les parents et la fratrie et aussi pour la personne.

- On débattrà sur le fait qu'il n'y a pas d'autonomie possible durable du contrôle alimentaire et on évoquera et travaillera **les possibles autonomies**.

- L'éducation du patient lui-même est possible dans la majorité des cas, cependant les pulsions et l'obsession pour la nourriture comparable à un « craving » pour une substance addictive en limitent l'efficacité. Un accompagnement sur la gestion des émotions et de l'impulsivité peut être fait.

- **L'éducation de l'entourage familial et institutionnel** est indispensable avec une cohérence sur les aspects suivants :

- comment mettre en place le contrôle strict de l'environnement du patient qui est toujours nécessaire : limitation de l'accès à la nourriture et à l'argent de manière plus générale.

- comment mettre en place régularité de la prise des repas dans la journée pour une réassurance de l'alimentation attendue basée sur le trio: « ni doute, ni espoir, ni déception ».

- comment ne pas utiliser la nourriture comme un moyen de gratification ou de punition.

D'autres dimensions sont abordées dans les programmes thérapeutiques développés, notamment au sein des centres de référence incluant les patients, les parents et les accompagnants sur les thèmes suivants : la gestion des émotions, l'estime de soi, l'activité physique adaptée, l'équilibre nutritionnel, les sensations alimentaires, la planification, la gestion du diabète, la gestion des pathologies respiratoires.

#### ► Scolarisation et insertion sociale

- La scolarisation peut se faire **en milieu ordinaire** le plus souvent **jusqu'au collège** justifiant souvent un soutien avec un.e auxiliaire de vie scolaire (**AVS**) ou accompagnant.e des élèves en situation de handicap (**AESH**), ou dans un milieu spécialisé, en fonction des troubles cognitifs et/ou comportementaux. Les classes **ULIS** sont souvent plus adaptées et génèrent moins d'effort d'adaptation au groupe et de fatigabilité et moins de stress pour les enfants et adolescents.

- Un accompagnement **SESSAD** (Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile) est fortement recommandé pour accompagner ces enfants et leur famille, tant sur le versant rééducatif (orthophonie, psychomotricité, ergothérapie) qu'éducatif et psychologique, avec un soutien de compétences socio-adaptatives, notamment autour des autonomies. De plus, cette orientation médico-sociale permet d'envisager plus facilement un relai vers un Institut Médico-Educatif (**IME**) ou un Institut Médico-Professionnel (**IMPRO**), si nécessaire.

- Certains patients peuvent suivre des **formations professionnelles** ou générales élaborées mais **un travail en milieu ordinaire, malgré leurs capacités, est rarement possible** du fait des troubles du comportement et en particulier du fait de l'absence d'autonomie alimentaire durable et des difficultés d'adaptation qui pénalisent tous les patients indépendamment de leurs capacités d'apprentissage.

De nouveaux accueils doivent être réfléchis et mis en place pour les jeunes adultes ayant bénéficié d'une prise en charge précoce et ayant des désirs de socialisation plus importants. Ils ne se retrouvent pas toujours dans les structures existantes et proposées aujourd'hui.

#### ► Projet de vie

**Le projet de vie individualisé se construit depuis l'enfance pour essayer d'acquérir le maximum des autonomies possibles avec tous les partenaires** (patient, famille, MDPH, établissements, équipes médicales et paramédicales des Centres de Compétence et de Référence, équipes relais handicap rare et l'association de patients Prader-Willi France si besoin).

Tout patient porteur d'un SPW devrait obtenir **un taux d'incapacité de 80 % à minima**, ceci en raison du retentissement sévère de la maladie sur la vie quotidienne de la personne et celle de l'entourage.



Lors de l'accueil du patient en établissement médico-social, les règles et le cadre alimentaire doivent être à nouveau posés et précisés, et l'accueil doit être adapté à la pathologie. Pour cela, une des clés de la réussite est **l'étroite collaboration de tous les acteurs** autour du projet du patient.

#### ► Situations critiques /ruptures

Pour les situations critiques où il n'existe pas de situation adaptée et/ou disponible aux besoins, une réponse alternative formalisée dans un **plan d'accompagnement global (PAG)** est prévue. L'ensemble des partenaires sur un territoire se mobilisent afin d'apporter une solution qui réponde autant que possible aux besoins et attentes de la personne. L'objectif est notamment de **prévenir les risques de rupture** dans l'accompagnement et d'améliorer l'adéquation des réponses aux besoins et aux attentes de toutes les personnes en situation de handicap. Le PAG prévoit des modalités de suivi : périodicité ainsi qu'identification d'un **coordonnateur de parcours** parmi les acteurs de la mise en œuvre du plan. Le PAG est actualisé chaque fois que nécessaire et au moins une fois par an. Il a pour objectif, au-delà des seules situations critiques, de ne laisser aucune personne handicapée sans solution en anticipant les risques de rupture de parcours dans le cadre **d'une réponse accompagnée pour tous** du rapport Piveteau « Zéro sans solution ».

Un **groupe opérationnel de synthèse (GOS)** peut être organisé à la demande de la famille auprès de la MDPH dans le cadre d'une réponse accompagnée pour tous. La MDPH peut alors mobiliser un GOS auquel participent les professionnels et les institutions concernés par la situation de la personne ou susceptibles d'apporter des réponses, l'utilisateur ou son représentant légal. La MDPH peut également solliciter la participation des autorités de contrôle et de tarification pour acter tout moyen supplémentaire et/ou dérogation garantissant la mise en œuvre opérationnelle de la solution.

### **3.3.8 Situations pouvant nécessiter une prise en charge en urgence**

Un délai de prise en charge ou des difficultés de diagnostic peuvent s'expliquer par :

- un retard à consulter
- la difficulté à exprimer leurs symptômes
- la tolérance élevée à la douleur
- et l'absence de fièvre même en cas d'infection

Il faut savoir alors être alerté par une attitude inhabituelle : apathie, retrait, désintérêt pour la nourriture.

#### ► Complications respiratoires et cardio-vasculaires

Les complications respiratoires et cardio-vasculaires peuvent être liées à l'obésité et se manifester par :

- Un **tableau de détresse respiratoire** avec dyspnée évoquant la possibilité d'un épisode de suffocation par un corps étranger (aliments volumineux) ou d'une pneumopathie bactérienne ou d'inhalation.
- Une douleur thoracique brutale avec polypnée et tachycardie : envisager le diagnostic **d'embolie pulmonaire** même en l'absence de signes cliniques de phlébite.

Il faut alors organiser une hospitalisation en urgence (appel du 15 ou du 112), prévenir le médecin régulateur de la maladie en cause.

- Une **décompensation** du syndrome d'apnée ou d'hypopnée obstructif du sommeil ou d'une **hypoventilation**, avec hypoxémie-hypercapnie chronique (pas toujours corrélés à l'obésité chez ces patients) sera à documenter. Elle peut survenir dans un contexte de prise de poids incontrôlée, d'une mauvaise observance de la VNI, lors d'un épisode intercurrent (notamment infectieux, érysipèle par exemple), ou suite à l'accentuation de la dépression respiratoire lors de prises médicamenteuses (Benzodiazépines contre indiquées, utilisation en urgence de psychotropes notamment injectables). L'oxygénothérapie doit être prudente afin de limiter l'hypercapnie, et dans ce contexte, l'utilisation de VNI est nécessaire.

- Une **insuffisance cardiaque droite** liée à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) peut être présente dans le SPW. L'hypertension pulmonaire peut être expliquée par l'insuffisance respiratoire chronique restrictive secondaire à la déformation thoracique des scolioses évoluées non traitées et aussi des cyphoses. Il a également été décrit des HTAP secondaires à des embolies pulmonaires répétées.

- Une tendance à l'hypertonie vagale

- Des observations de décompensation cardio-respiratoire aiguës ont été décrites comme responsable de décès précoces chez l'adulte

#### ► Complications digestives

Des complications digestives sont à évoquer devant :

- Un **vomissement isolé** ou avec **ballonnement abdominal** : envisager le diagnostic d'occlusion intestinale à bas bruit ; rechercher toujours la consommation de produits pouvant être toxiques ou l'ingestion de grandes quantités de nourriture voire de liquides, et ce d'autant que des psychotropes ont été récemment introduits ou modifiés. Tenir compte du trouble du transit chez ces personnes lors de la prescription de psychotropes ou d'antalgiques à base de Codéine ou de dérivés de la morphine (la surveillance quotidienne du transit est à assurer en famille comme dans les établissements)

- Une tendance à la gastroparésie

- Un épisode d'hyperphagie suivi de **douleurs abdominales** : penser à l'éventualité rare mais très grave d'une rupture stomacale. Il faut hospitaliser le malade en urgence et contacter le médecin assurant la prise en charge habituelle. Celle-ci peut aussi se produire sans ingestion récente et massive de nourriture.

- Des nausées avec malaise et douleurs abdominales avec impossibilité de vomir (retrouvée souvent mais non constamment chez ces patients) du fait d'une anomalie du tonus vagal et de baisse de la motilité digestive.

#### ► Complications hydro électrolytiques aiguës

De rares épisodes d'**hyponatrémie de dilution** peuvent se manifester par des troubles de la conscience et des vomissements justifiant un ionogramme sanguin en urgence. De rares cas d'issue fatale ont été rapportés. La physiopathologie n'est pas parfaitement connue mais il peut s'agir d'un SIADH (Syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH) ou d'une sensibilité accrue à l'arginine-vasopressine lié au SPW et favorisé par d'autres facteurs (sous-type génétique, psychotropes, stress, potomanie). Les adolescents ou les adultes porteurs de DUP notamment ceux qui prennent des traitements psychotropes sont les plus à risque surtout s'il existe une potomanie ou un traitement par Desmopressine (Minirin®) associé. L'hyponatrémie sévère entraîne une confusion et des convulsions sans signes d'alerte, ce qui justifie une surveillance régulière de la natrémie chez les personnes à haut risque. De plus, l'utilisation du **Minirin® est déconseillée chez l'adulte** avec SPW compte tenu de la fréquence de la potomanie, un avis urologique est recommandé en cas d'énurésie nocturne persistant chez l'adulte.

#### ► Urgences psychiatriques

Il est rappelé l'importance de la connaissance du fonctionnement psychique de chaque personne. La prévention, l'empathie, l'anticipation, ainsi qu'un environnement sécurisant et apaisant restent souvent les meilleurs remèdes pour éviter ou atténuer les crises comportementales et limiter ainsi les prises médicamenteuses, qui restent cependant parfois nécessaires.

Des situations d'urgence psychiatrique sont possibles et nécessitent une prise en charge spécifique :

- Toujours éliminer une cause somatique

- L'approche relationnelle du patient doit permettre de prévenir l'escalade vers la violence et le passage à l'acte auto ou hétéro agressif

- Assurer la sécurité du patient et de l'entourage

**Devant un épisode comportemental aigu en lien avec la réalité** (exemple : réaction de colère face à une situation de frustration, d'incompréhension) :

- Installer la personne au calme jusqu'à l'apaisement en maintenant, toutefois, une surveillance pour éviter les blessures,
- Puis, avec l'aide de l'accompagnant, instaurer une écoute et un **dialogue** avec des mots simples, sans chercher à « raisonner » la personne ; il est souvent nécessaire de changer d'interlocuteur, la personne ayant été là au déclenchement de la crise étant souvent reconnue comme le « mauvais objet »
- A distance de l'épisode, tenter d'identifier avec le malade et son aidant la cause du conflit et rechercher une solution concertée ayant valeur de contrat,
- En cas de nécessité, **après échec des stratégies psycho-comportementales**, recourir à un **traitement médicamenteux**. Le traitement **Per Os** est toujours à privilégier en 1<sup>ère</sup> intention. Le traitement injectable IM ne sera proposé et utilisé qu'en dernier recours, après échec des tentatives d'apaisement non médicamenteuses, refus du traitement per os, dans les cas de mise en danger de la personne pour elle-même ou pour son entourage.

Chez l'adulte : Hydroxyzine 100 ou Cyamémazine 50mg per os ou en IM

- Chez l'enfant : Hydroxyzine 25 mg per os ou Cyamémazine 25mg en cp ou en gouttes.
- La Risperidone est un médicament intéressant dans les troubles du comportement avec agitation, notamment chez les enfants à partir de 5 ans, présentant un retard mental et ceux porteurs d'un trouble du spectre de l'autisme.
- Les effets extrapyramidaux sont plus fréquents chez l'enfant. En cas de dystonie aiguë, une correction éventuelle se fait par l'administration d'un antiparkinsonien anticholinergique pendant 14 jours, puis sevré progressivement.

Les sédatifs ont pour fonction de permettre un rétablissement du dialogue et un contact que l'angoisse extrême et l'agitation interdisent. Le but de la prescription est de pouvoir de nouveau entrer en communication avec la personne. Il s'agit d'un traitement de l'urgence. Il n'existe pas de sédatif idéal ni de protocole standardisé. Il faut toujours préférer, si possible, la voie orale.

**Devant une crise comportementale sans lien avec le contexte et la réalité** (manifestations de type psychotique : perte de contact, idées délirantes, désorganisations idéo-motrice, passage à l'acte)

- Adopter la même stratégie comportementale,
- Et instaurer immédiatement un traitement médicamenteux :
  - Si un traitement psychotrope est en cours, augmenter les doses du produit sédatif utilisé,
  - Si un nouveau psychotrope est introduit, le débiter à faible dose :
  - Chez l'adulte : Loxapine (Loxapac®): 15 -25 gouttes (1 goutte = 1 mg) per os ou Loxapine 50, ½ à 1 ampoule IM ou Cyamémazine (Tercian®) 15-25 gouttes per os (1 goutte = 1 mg) ou Cyamémazine 50, ½ amp (= 25 mg) , en IM.
  - Chez l'enfant : Cyamémazine (Tercian®) 5 à 20 gouttes per os (= 5mg).

Un changement brutal du comportement peut précéder un épisode aigu.

#### ► Contre-indications médicamenteuses

- Des réactions prolongées et/ou exacerbées peuvent être observées lors de la prise de certains médicaments.
- **Ne pas utiliser de benzodiazépines** ou tout autre médicament déprimeur respiratoire.

#### ► Situations particulières

En cas d'hospitalisation :

- Veiller à apporter une alimentation hypocalorique, adaptée aux habitudes de la personne
- Favoriser une reprise très rapide c'est à dire le jour même si possible de l'activité physique
- Supprimer l'accès à toute source de nourriture (réfectoire, office, distributeurs automatiques). Veiller à d'éventuels « chapardage » dans d'autres chambres ou dans les offices de réserve

- 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
  - Prévenir le risque de déshydratation, notamment, en cas de gastro-entérite, de fièvre, ou de forte chaleur, en proposant des apports hydro électrolytiques contrôlés (sensation de soif faible et inadaptée)
- Insensibilité à la douleur : les malades peuvent éprouver des difficultés à exprimer ou à ressentir leur douleur. Il faut donc :
  - Prendre en compte une plainte modérée qui peut être un signe d'alerte d'une complication débutante, les malades ayant habituellement un seuil de douleur plus élevé que la normale et/ou des difficultés à exprimer leurs symptômes
  - Surveiller la TA et la fréquence cardiaque
  - Palper l'abdomen systématiquement et surveiller la reprise du transit et la constipation
  - Utiliser les protocoles habituels de traitement antalgique en surveillant plus étroitement la personne

### 3.3.9 Recours aux associations de patients

Les patients et leur famille doivent être informés de l'existence d'une association de patients (Prader-Willi France, <https://www.praderwilli.fr>).

En relation très étroite avec la coordination du centre de référence, l'association Prader-Willi France a développé des livrets (Petite enfance - Mode d'emploi ; Conseils alimentaires pour les personnes présentant le syndrome de Prader-Willi ; Crise et troubles du comportement). Ces livrets doivent être demandés auprès de l'association.

En 2014 a été diffusé le guide des pratiques partagées, un travail collaboratif entre familles, centres de référence et établissement sociaux et médicosociaux (ESMS) disponibles en cahiers thématiques et en ligne.

L'international Prader-Willi Syndrome Organisation (IPWSO) publie également des informations sur son site internet : <https://ipwso.org/>.

## 4. Suivi du patient

### 4.1 Objectifs principaux

- Évaluer l'évolution du patient, l'efficacité des médicaments et leur tolérance, les différentes prises en charge afin de les optimiser et de les adapter.
- Adapter la prise en charge multidisciplinaire en **hiérarchisant les priorités à chaque étape**.
- Optimiser le bon développement somatique et psychique et améliorer la qualité de vie des patients et des familles à tous les âges.
- Optimiser l'intégration sociale, scolaire et professionnelle.
- **Prévenir les ruptures de parcours et de suivi** par un travail permanent avec les patients, les familles et les établissements d'accueil
- Dépister et prendre en charge les anomalies endocriniennes, les complications de l'obésité, les troubles psychologiques.
- Adapter **l'éducation thérapeutique des familles et de l'entourage** à l'évolution propre du patient et de l'environnement afin de définir et mettre en place des projets.
- Évaluer et proposer l'opportunité de **séjours de rupture** pour les patients **ou de répit** pour les familles.

- Évaluer et proposer l'opportunité de séjours éducatifs ETP et/ou d'évaluation

## 4.2 Professionnels impliqués

Ce sont les mêmes professionnels qui sont impliqués pour la prise en charge (cf. paragraphe 3.2) et le suivi à l'exclusion des généticiens qui n'interviennent que rarement dans le suivi des personnes.

## 4.3 Modalités et contenu du suivi

### 4.3.1 Modalités des consultations

- Les nourrissons sont suivis tous les 3 mois **dans les centres de compétence ou de référence** 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. Tout patient peut être vu dans un centre de référence à la demande des professionnels des Centres de compétence ou des familles directement.

- Les patients sont suivis par un **endocrinologue** (pédiatre endocrinologue pour les enfants et endocrinologue diabétologue d'adulte pour les adultes). C'est souvent ce professionnel qui coordonne une équipe multidisciplinaire comprenant : diététicien.ne, ORL et/ou phoniatre, médecin du sommeil et/ou pneumologue chez l'adulte, orthopédiste, **psychologue et psychiatre** au minimum et d'autres spécialistes en fonction des troubles associés et des prises en charge mises en place.

- Le **médecin généraliste** traite les événements intercurrents (maladies, modification du comportement, adaptation médicamenteuse) en relation avec l'endocrinologue et le psychiatre en lien avec les équipes des CAMSP et/ou SESSAD.

- Des **séjours de rupture**, de répit ou d'évaluation peuvent être mis en place dans le SSR spécialisé enfants OCSYHTAN qui travaille en lien étroit avec le site coordonnateur de Toulouse et également dans d'autres SSR en lien avec les centres de compétence et de référence.

- Une préparation progressive de la **transition** à la fin de l'adolescence est réalisée. La préparation et la demande de protection juridique (**curatelle** ou **tutelle**) débutée avant la transition peut être organisée avec la personne et la famille. L'enjeu est d'éviter les ruptures de parcours qui sont encore souvent observées à cette période avec des conséquences possiblement dramatiques sur la prise de poids, les troubles du comportement qui peuvent engendrer une exclusion des institutions et un retour au domicile.

Le pédiatre s'assurera de et organisera la poursuite de la prise en charge de son patient en service adulte. Il s'agit dans un premier temps d'identifier les **structures d'endocrinologie adultes** proposant une prise en charge multidisciplinaire en lien avec un psychiatre connaissant la maladie qui s'attachera à assurer la continuité du suivi des comorbidités apparues durant l'enfance et à dépister les complications potentielles à l'âge adulte.

L'âge optimal n'est pas déterminé car variable selon les situations et le contexte mais cette période pourra être envisagée **vers l'âge de 18 ans**. Dans un deuxième temps, le dossier médical pédiatrique est transmis au service adulte et discuté.

- L'organisation de la continuité de l'accompagnement **dans les établissements médicosociaux** est également essentielle.

- Il est recommandé que ces patients, à l'adolescence (> 17 ans) et à l'âge adulte, bénéficient d'un séjour d'évaluation globale dans le SSR spécialisé du centre de référence situé à hôpital Marin d'Hendaye (en lien lorsque ces adolescents sont connus avec le SSR pédiatrique OCSYHTAN) pour construire et adapter un projet de vie. Ces séjours de rééducation peuvent être répétés 1 à 2 fois par an, permettant, en plus du répit familial et institutionnel, un accompagnement nutritionnel et pondéral, un développement des activités physiques adaptées, une prise en soin des problèmes

somatiques ou psychiques, une régulation comportementale et psycho-émotionnelle, une éducation thérapeutique adaptée.

#### **4.3.2 Contenu**

À chaque visite :

- évolution staturo-pondérale, taille, poids, IMC (courbes de taille, de poids et d'IMC), stade pubertaire chez l'enfant et l'adolescent (pilosité pubienne, développement des seins chez la fille, du pénis et des testicules chez le garçon) et les organes génitaux chez l'adulte ;
- évaluer le comportement alimentaire et l'activité physique ;
- évaluer les caractéristiques comportementales et psychopathologiques ;
- évaluer le retentissement sur la vie familiale : les parents et la fratrie ;
- évaluer l'oralité et rechercher s'il existe des signes évoquant une dysphagie, des fausses routes, un mérycisme ;
- recherche de troubles digestifs : constipation, diarrhées, ballonnements ;
- évaluer la soif et la prise de boissons ;
- évaluer la communication, les habiletés sociales, la pragmatique ;
- rechercher de troubles sphinctériens :
- évaluer le sommeil, la somnolence diurne, les réveils nocturnes, l'énurésie ;
- préciser les modalités de la scolarité, de l'insertion sociale ;
- examen clinique : lésions de grattage cutanées et des muqueuses, recherche de scoliose, tension artérielle ;
- recherche systématique d'apparition et/ou aggravation de ronflements, respiration bruyante, sudation nocturne, position anormale pendant le sommeil (nombres de coussins, position en hyperextension du cou), énurésie secondaire, fatigue et céphalées matinales et de signes de dysautonomie, dysrégulation thermique, hypotension orthostatique, bradycardie ou tachycardie, troubles vasomoteurs et hypersudation ;
- vérifier l'observance des traitements et rechercher les possibles effets indésirables ;
- vérifier que le patient possède la carte de soins et d'urgence et la demander si nécessaire auprès du centre de référence ou du centre de compétence ;
- évaluer et adapter la prise en charge et les rééducations et planifier les évaluations et les examens paracliniques en fonction de l'évolution.

Le contenu des examens de suivi est résumé dans l'annexe 11. Il doit être adapté à l'âge du patient, aux manifestations cliniques, aux complications éventuelles, à l'évolution de la maladie et aux ajustements locaux. Ces examens permettent d'évaluer l'efficacité des traitements et de dépister les comorbidités.

#### **4.3.3 Surveillance du traitement par GH et bilan de fin de croissance**

La surveillance du traitement par GH chez l'enfant et chez l'adulte est décrite dans les annexes 8 et 9. A la fin de la croissance un bilan est organisé. Il est recommandé de profiter de ce bilan de fin de croissance pour réaliser et/ou organiser une évaluation cognitive et psychiatrique et si possible un séjour dans un établissement de soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisé (hôpital Marin d'Hendaye) afin de réfléchir et construire un projet en intégrant systématiquement les demandes de la personne et en particulier celles concernant la vie affective.

#### **4.3.4 Examens à prévoir, leur fréquence et les objectifs**

Le contenu des visites chez le jeune enfant, l'enfant et l'adolescent et l'adulte est détaillé dans l'annexe 11.

Les examens du suivi et les vigilances particulières sont également précisés si besoin.

## 5. Conclusions

La mise à jour du PNDS est justifiée pour plusieurs raisons :

- l'ancienneté du document existant publié en 2012 mais dont la réalisation a été terminée en 2010
- une vision actuelle de la maladie dynamique avec une trajectoire neurodéveloppementale, 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 leur 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 CRM et le CCM et l'apport majeur de la filière DéfiScience et des CRM et CCM 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.

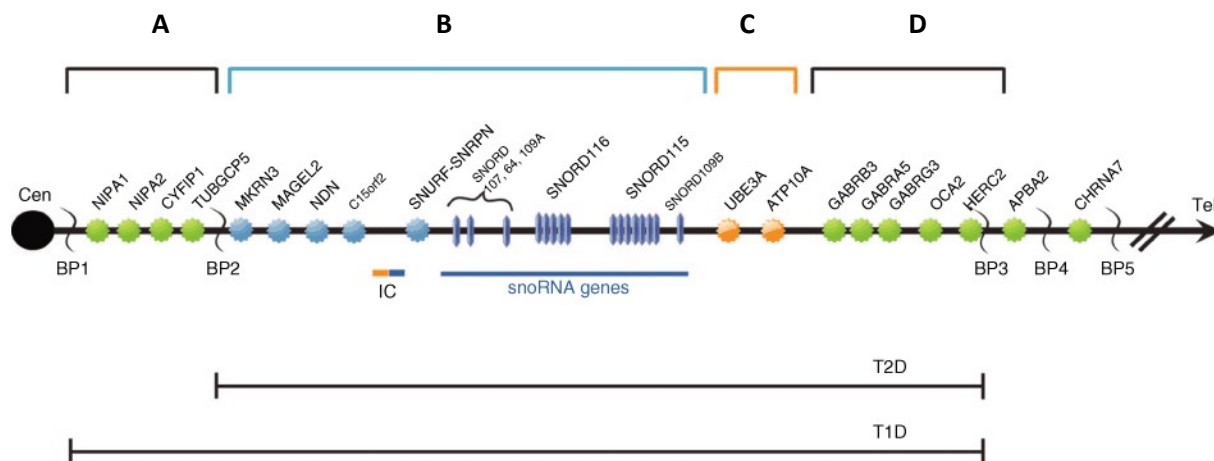
## 6. Annexes

### Annexe 1. Génétique et diagnostic génétique du syndrome de Prader-Willi

La région q11-q13 du chromosome 15 est divisée en 4 régions différentes (Figure 1) :

- Une région proximale centromérique (**A**), non soumise à empreinte comportant quatre gènes ;
- Une région SPW (**B**) soumise à empreinte maternelle contenant quatre gènes codant pour cinq polypeptides (MKRN3, MAGEL2, NECDIN, SNRPN et SNURF), 6 groupes (*cluster*) de gènes codant des petits ARN nucléolaires (*snoRNA*) dont le cluster *SNORD116*, et un gène codant un ARN dont la fonction est à ce jour mal connue (*IPW*) ;
- Une région Angelman Syndrome (AS) (**C**) soumise à empreinte paternelle contenant 2 gènes dont le gène *UBE3A* responsable du syndrome d'Angelman ;
- Une région distale (**D**) non soumise à empreinte contenant 5 gènes dont le gène de l'albinisme oculo-cutané de type 2 (*OCA2*).

Figure 1 :



Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à la perte d'expression des gènes de la région SPW d'origine paternelle (Figure 2) :

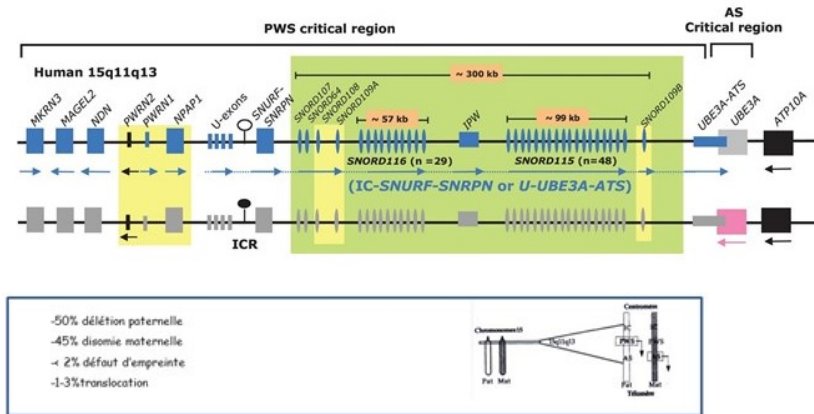
- Soit par délétion interstitielle de la région 15q11-q13 du chromosome paternel (50% des cas chez les nouveaux nés aujourd'hui). Les points de cassure sont notés sur la Figure 1 ; la délétion la plus fréquente est la délétion de type 2 (T2D) ou délétion courte entre BP2 et BP3. La délétion longue ou Type 1 (T1D), entre BP1 et BP3 est plus rare. Il existe d'autres délétions



atypiques dans 5 à 10% des cas, plus longues allant jusqu'à BP4 ou BP5 ou plus courtes emportant le centre d'empreinte.

- Soit par disomie uniparentale d'origine maternelle (DUP m), un mécanisme plus fréquemment observé lorsque l'âge maternel est élevé (entre 45 et 50% des cas)
- Soit par un dysfonctionnement du centre de l'empreinte (CE) (2 à 5% des cas) en raison de modifications épigénétiques (épimutation primaire) ou plus rarement du fait d'une microdélétion spécifique de l'IC du chromosome paternel
- Soit par divers réarrangements chromosomiques (translocations, marqueurs...) impliquant la région chromosomique 15q11q13 (<1% des cas de SPW).

Figure 2 :



Les fréquences des différents sous types génétiques sont différentes si on considère toute la population des personnes atteintes de SPW et pas uniquement les nouveau-nés. Les délétions sont alors plus fréquentes entre 65 et 70 % des cas dans la population générale (tous âges confondus) des patients avec un SPW.

### Diagnostic génétique

Le diagnostic génétique confirme la suspicion clinique (Tableau 1) et doit identifier les sous types génétiques conséquences de mécanismes différents.

**Tableau 1 : Indications du test génétique**

Âge	Symptômes
En anténatal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome d'immobilisme fœtal du dernier trimestre de la grossesse</li> <li>- Hydramnios</li> <li>- Signes de pseudo-arthrogrypose à l'échographie</li> <li>- Retard de croissance intrautérin (RCIU) avec au moins un des signes ci-dessus</li> </ul>
De la naissance à 2 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypotonie néonatale d'autant plus qu'il existe des difficultés de succion, une acromicrie et des signes dysmorphiques</li> </ul> <p><b>L'analyse doit être demandée devant toute hypotonie du nouveau-né</b></p>
De 2 à 6 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypotonie néonatale avec difficulté de succion</li> <li>- Retard d'acquisition du tonus</li> <li>- Faibles interactions sociales</li> <li>- Déficience intellectuelle</li> <li>- Petite taille et/ou retard statural associé à une accélération de la prise pondérale</li> <li>- Chez le garçon, cryptorchidie associée ou non à un micropénis</li> </ul>
De 6 à 12 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous les signes ci-dessus</li> <li>- Pensée prégnante pour la nourriture</li> <li>- Hyperphagie et prise de poids excessive avec obésité sévère si le contrôle de l'environnement et de l'accès à la nourriture est insuffisant</li> </ul>
De 13 ans à l'âge adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obésité sévère avec troubles du comportement alimentaire</li> <li>- Hypogonadisme</li> <li>- Déficience intellectuelle</li> <li>- Troubles du comportement (comportement défis) souvent en relation avec l'alimentation, colères</li> </ul>

De nombreux laboratoires de génétique sont en mesure de réaliser le diagnostic génétique de presque tous les cas de SPW (Cf [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs\\_Search\\_Simple.php?lng=FR&LnkId=139&Typ=Pat&fdp=y&from=rightMenu](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs_Search_Simple.php?lng=FR&LnkId=139&Typ=Pat&fdp=y&from=rightMenu) ).

Pour les cas rares qui ne sont pas expliqués par les anomalies les plus fréquentes (délétions typiques en 15q11q13 et DUPm), quelques laboratoires experts peuvent prendre le relais. La liste de ces laboratoires qui peut évoluer est la suivante : CHU de Toulouse, Hôpital Necker, CHU de Marseille, Hôpital Cochin, CHU Rouen, CHU de Grenoble et CHU de Clermont Ferrand.

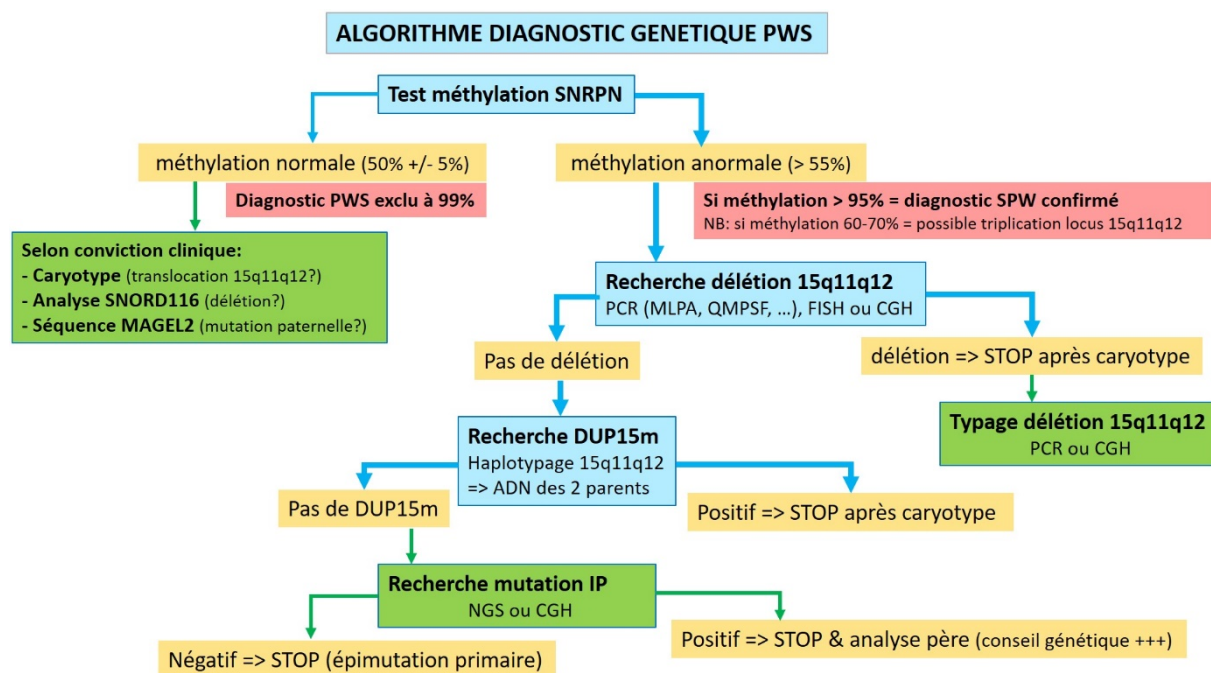
Cela peut être justifié lorsque le profil de méthylation est normal alors que le tableau clinique est très évocateur. Le laboratoire spécialisé sera alors en mesure de poursuivre les investigations en étudiant précisément deux gènes importants soumis à empreinte maternelle : le gène *MAGEL2* et le cluster *SNORD116*.

Seuls certains laboratoires génétiques spécialisés ont développé ces analyses spécifiques. Il est particulièrement important de réaliser ces examens complémentaires devant un phénotype très

évoquant de SPW et tout particulièrement un nouveau-né afin de poser un diagnostic précoce et d'éviter une perte de chance du fait d'une prise en charge inadéquate.

Il reste beaucoup de progrès à faire dans ce sens. En effet le diagnostic de mutation de *MAGEL2* ou syndrome de Schaaf-Yang (SYS) est rarement fait en période néonatale alors que l'on doit le rechercher devant un nouveau-né évoquant un SPW sans anomalie du profil de méthylation à l'analyse génétique.

La démarche diagnostique est décrite dans la **Figure 3** ci-dessous :



## Références

1. Schaaf CP *et al.* Truncating mutations of *MAGEL2* cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nat Genet* 2013;45:1405-1408. <https://doi.org/10.1038/ng.2776>
2. Fountain MD *et al.* The phenotypic spectrum of Schaaf-Yang syndrome: 18 new affected individuals from 14 families. *Genet Med* 2017;19:45-52. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.53>
3. McCarthy J, *et al.* Schaaf-Yang syndrome overview: Report of 78 individuals. *Am J Med Genet A*. 2018;176:2564-2574. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40650>
4. Negishi Y *et al.* Schaaf-Yang syndrome shows a Prader-Willi syndrome-like phenotype during infancy. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:277. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1249-4>
5. Patak J, *et al.* *MAGEL2*-related disorders: A study and case series. *Clin Genet*. 2019;96:493-505. <https://doi.org/10.1111/cge.13620>
6. Sahoo T *et al.* Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster. *Nat Genet*. 2008;40:719-21. <https://doi.org/10.1038/ng.158>

7. de Smith AJ *et al.* A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism. *Hum Mol Genet.* 2009;18:3257-65. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp263>
8. Duker AL *et al.* Paternally inherited microdeletion at 15q11.2 confirms a significant role for the SNORD116 C/D box snoRNA cluster in Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:1196-201. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.102>
9. Bieth E *et al.* Highly restricted deletion of the SNORD116 region is implicated in Prader-Willi Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:252-5. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.103>
10. Fontana *et al.* SNORD116 deletions cause Prader-Willi syndrome with a mild phenotype and macrocephaly. *Clin Genet.* 2017;92:440-443. <https://doi.org/10.1111/cge.13005>
11. Bar C *et al.* Early diagnosis and care is achieved but should be improved in infants with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:118. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0673-6>
12. Denizot S *et al.* Distal arthrogryposis and neonatal hypotonia: an unusual presentation of Prader-Willi syndrome (PWS). *J Perinatol* 2004;24:733-4. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211185>
13. Mejlachowicz D *et al.* Truncating Mutations of MAGEL2, a Gene within the Prader-Willi Locus, Are Responsible for Severe Arthrogryposis. *Am J Hum Genet* 2015;97:616-20. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.08.010>
14. Enya T, *et al.* Three patients with Schaaf-Yang syndrome exhibiting arthrogryposis and endocrinological abnormalities. *Am J Med Genet A.* 2018;176:707-711 <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38606>
15. Kleinendorst L *et al.* The role of obesity in the fatal outcome of Schaaf-Yang syndrome: Early onset morbid obesity in a patient with a MAGEL2 mutation. *Am J Med Genet A.* 2018 Nov;176(11):2456-2459. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40486>
16. Kim SJ *et al.* Unique and atypical deletions in Prader-Willi syndrome reveal distinct phenotypes. *Eur J Hum Genet.* 2012 Mar;20(3):283-90. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.187>

## Annexe 2. Fiches de recueil de données du CRM PRADORT pour les nouveau-nés et fiches décès pour les patients présentant un SPW

- Fiche à renseigner lors d'un nouveau diagnostic de SPW chez les nouveau-nés  
Cette fiche est envoyée au CRM et sera complétée par la suite en particulier pour les examens génétiques complémentaires et le suivi.

<b>Fiche remplie par</b>	Nom _____	Prénom _____	Pédiatre <input type="checkbox"/>	Généticien <input type="checkbox"/>	Autre <input type="checkbox"/>
N° Tel _____	Date de remplissage du questionnaire  __ __ / __ __ / __ __				

<b>Identification de l'enfant</b>					
Nom _____	Prénom _____	Date de naissance  __ __ / __ __ / __ __ __ __			
Sexe : G <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>					
Lieu de naissance : Hôpital _____			Ville _____		

<b>Grossesse</b>					
PMA : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>					
Hydramnios : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Diminution des MAF : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
Diabète gestationnel : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Hypertension gravidique : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
Amniocentèse : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		<b>Si oui</b> , motif : _____			
Résultat amniocentèse : _____					

<b>Données néonatales</b>					
Terme :  __ __  (SA complète) +  __  (jours)			Mode d'accouchement : Voie basse <input type="checkbox"/> Césarienne <input type="checkbox"/>		
Déclenchement : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>					
<b>Si oui</b> , motif : RCIU <input type="checkbox"/> ARCF <input type="checkbox"/> Siège <input type="checkbox"/> Liquide amnio. teinté <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> _____					
APGAR : à 1 min  __ __  à 5 min  __ __					
Naissance : Poids  __ __ __ __  grammes		Taille  __ __  cm		PC :  __ __  cm	
Hypotonie néonatale : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>					

### Diagnostic génétique

Date du résultat : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

Génotype :

- Délétion
- Disomie maternelle
- Anomalie du profil de méthylation
- Translocation
- Déficit centre d'empreinte

Caryotype : Oui  Non

**Si oui**, résultats :

- 46XX
- 46XY
- Normal
- Autre, précisez \_\_\_\_\_

Annonce du diagnostic faite par : Néonatalogue  Généticien  Autre , précisez \_\_\_\_\_

### Prise en charge dans l'unité de néonatalogie

Hospitalisation : **Oui** dès la naissance  **Oui** dans les 2 mois de vie  Non

**Si oui**, Durée en jours |\_|\_|\_|

		Date de début	Date de fin	Durée en jours
Intubation	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<i>Si oui, précisez</i>  _ _ / _ _	_ _ / _ _	_ _ _
CPAP	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<i>Si oui, précisez</i>  _ _ / _ _	_ _ / _ _	_ _ _
Oxygénothérapie Lunettes	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<i>Si oui, précisez</i>  _ _ / _ _	_ _ / _ _	_ _ _

Allaitement maternel au biberon : Oui  Non  *Si oui, Durée en jours* |\_|\_|\_|

Nutrition entérale par SNG : Oui  Non  *Si oui, Durée en jours* |\_|\_|\_|

Évaluation par spécialiste succion/déglutition : Oui  Non

Retour au domicile avec HAD  sans HAD

**Si HAD**, Durée en jours |\_|\_|

Première consultation avec un pédiatre endocrinologue : Age \_\_\_\_ mois ou date |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

### Prise en charge à la sortie d'hospitalisation (en néonatalogie)

Suivi en CAMSP : Oui  Non

Prise en charge :  Kinésithérapie  Orthophoniste  Psychomotricité

**Contexte socio-économique et démographique familial à la naissance**

Age maternel |\_\_|\_\_|                      Age paternel |\_\_|\_\_|

Statut des parents :  En couple     Séparés     Autre, précisez \_\_\_\_\_

Profession maternelle \_\_\_\_\_

Niveau d'étude de la mère \_\_\_\_\_

Profession paternelle \_\_\_\_\_

Niveau d'étude du père \_\_\_\_\_

Fratrie :  Non     Oui, précisez \_\_\_\_\_

- Fiche à renseigner en cas de décès d'un patient avec SPW

## Fiche Information Décès SPW

Nom.....	Prénom.....
Sexe	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
Date de naissance	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>   Ville.....

- Demeurant**  Au domicile familial  
 Dans une structure d'accueil médico-social  
 Autre, précisez .....

- Diagnostic génétique**  Délétion  
 type 1  
 type 2  
 autre.....  
 Disomie  
 Translocation  
 Anomalie du centre de l'empreinte sans autre précision  
 Anomalie du profil de méthylation  
 Autre, précisez .....

**Date décès**  |  |

Cause décès :
---------------

- Lieu du décès**  Chez soi (domicile ou EMS)  
 Institution médicale (hôpital, clinique)  
 Autre, précisez .....

**Moment du décès**  Jour



Nuit

Autopsie  Non  Oui

Si oui Résultat de l'autopsie disponible  Non  Oui

**Traitement par GH pendant l'enfance**  Non  Oui

Si oui, traitement de  ans à  ans

Suivi pendant l'enfance par le Dr .....

Traitement par GH au moment du décès  Non  Oui

Si oui, dose.....

**Suivi**

Suivi au moment du décès par un centre de référence (CR)  Non  Oui

Si oui, lequel.....

Suivi au moment du décès par un centre de compétence (CC)  Non  Oui

Si oui, lequel.....

Suivi au moment du décès par un médecin hospitalier autre que CR ou CC  Non  Oui

Si oui, lequel.....

Suivi au moment du décès par un médecin libéral  Non  Oui

Si oui, lequel.....

**Comorbidités:**

Obésité	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Dernier IMC connu et date si possible ..... kg/m <sup>2</sup> (date : / / )	
Insuffisance respiratoire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Troubles circulatoires, lymphœdèmes, phlébite	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Scoliose et troubles orthopédiques	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Diabète	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Troubles dysphagiques, gastro-intestinaux	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Troubles respiratoires du sommeil	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Précisez	
VNI	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné

Troubles du sommeil :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Organisation du sommeil	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Hypersomnie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Narcolepsie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Cataplexie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Somnolence diurne excessive	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Autre, précisez.	

**Traitements médicamenteux au moment du décès :**

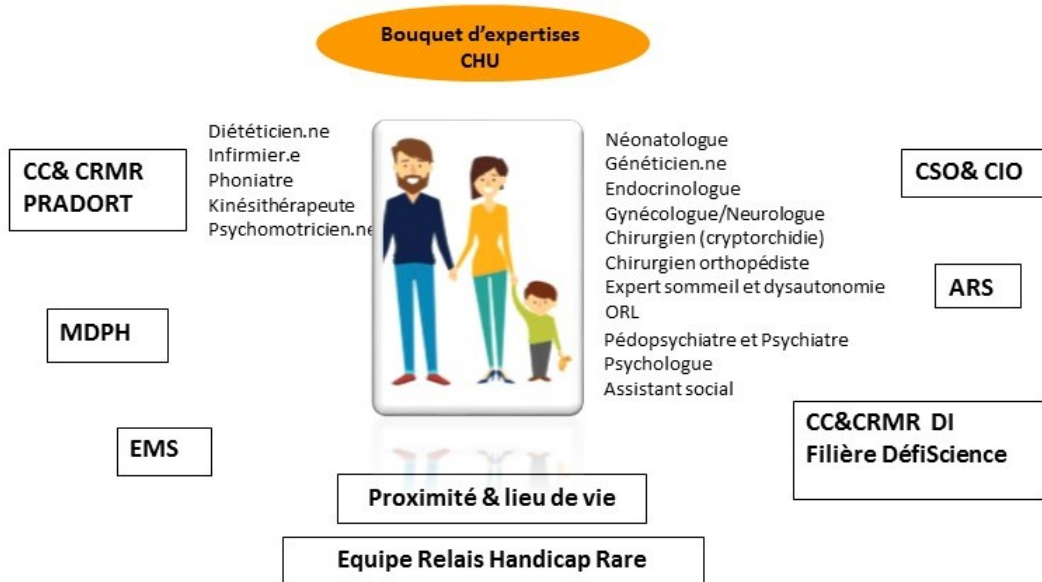
Antidiabétiques oraux	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Insuline	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Hormones thyroïdiennes	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Hormones sexuelles	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Ventilation en pression positive continue (PPC) -Ventilation non invasive (VNI)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Corset	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
Traitements psychotropes	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné
<input type="checkbox"/> anxiolytiques	
<input type="checkbox"/> antipsychotiques	
<input type="checkbox"/> antidépresseurs	
<input type="checkbox"/> stabilisateurs de l'humeur	
<input type="checkbox"/> sédatifs-hypnotiques	
<input type="checkbox"/> autres, précisez.....	

Commentaires sur le contexte du décès :

Fiche remplie par.....le... /.../.....

### Annexe 3. Organisation des soins : s'appuyer sur les organisations et les ressources existantes

SPW = Prise en charge multidisciplinaire précoce dès le diagnostic



Les équipes pluridisciplinaires du centre de référence (CRMR) et des centres de compétence (CC) PRADORT peuvent s'appuyer sur les CRMR et CC de la filière DéfiScience comprenant les centres de référence pour les maladies rares à expression psychiatrique et sur les centres spécialisés et intégrés obésité (CSO et CIO). Le CRMR s'appuie également sur les Equipes Relais Handicaps Rares pour faire le lien entre les équipes hospitalières, les familles, les établissements médico-sociaux (EMS) et les institutions (MDPH, les ARS).

## Annexe 4. Les phases nutritionnelles de Miller

Les 7 phases nutritionnelles publiées en 2011 permettent de décrire l'évolution pré et post natale spontanée des enfants présentant un SPW après l'observation sur de nombreuses années de 58 patients (Miller et al.). C'est en se basant sur ces phases nutritionnelles qu'ont pu être ensuite proposées des trajectoires neuro-développementale, endocrinienne, métabolique, et comportementale (Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:235-246).

Comment utiliser cette grille ? La phase nutritionnelle dans laquelle se trouve l'enfant est celle qui recueille le plus de cases cochées ; s'il y a un doute on prendra la phase inférieure (par exemple si doute entre phase 2a et 2b on prend la phase 2a). L'enfant avec un SPW en développement ne peut pas régresser de phase nutritionnelle (sauf très transitoirement).

<p><b>Phase 1a</b> Hypotonie avec difficultés alimentaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Succion faible, non coordonnée ; allaitement au sein non possible</li> <li><input type="checkbox"/> Nécessité d'assistance pour s'alimenter: gavage nasal/oral, gastrostomie, tétines spéciales). Risque de décès si pas d'assistance.</li> <li><input type="checkbox"/> Prise alimentaire très lente</li> <li><input type="checkbox"/> Appétit fortement diminué; peu ou pas de manifestation de faim</li> <li><input type="checkbox"/> Ne pleure pas ou n'est pas excité au moment de la prise alimentaire.</li> <li><input type="checkbox"/> Aurais un retard de croissance si la prise alimentaire n'était effectuée que quand le bébé a faim</li> <li><input type="checkbox"/> Pleurs de faible intensité</li> </ul>
<p><b>Phase 1b</b> Pas de difficultés alimentaires et croissance appropriée selon courbe</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Plus besoin d'assistance pour s'alimenter</li> <li><input type="checkbox"/> Croissance régulière le long de la courbe avec alimentation normale</li> <li><input type="checkbox"/> Appétit normal</li> </ul>
<p><b>Phase 2a</b> Augmentation du poids sans augmentation de l'appétit ou apport calorique excessif</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Croissance avec croisement des courbes de centiles</li> <li><input type="checkbox"/> Pas d'augmentation de l'appétit</li> <li><input type="checkbox"/> Appétit approprié pour l'âge</li> <li><input type="checkbox"/> Deviendra obèse si apport calorique journalier classique permis ou si mange comme un enfant typique (70% glucides)</li> <li><input type="checkbox"/> Besoin de réduire l'apport calorique à 60-80% de l'apport classique pour prévenir l'apparition de l'obésité</li> </ul>
<p><b>Phase 2b</b> Augmentation du poids avec augmentation de l'appétit</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Augmentation de l'intérêt pour la nourriture ; pose souvent des questions relatives à la nourriture</li> <li><input type="checkbox"/> Préoccupé par la nourriture; très préoccupé par le prochain repas</li> <li><input type="checkbox"/> Appétit augmenté</li> <li><input type="checkbox"/> Mangera plus de nourriture qu'un enfant typique si cela est permis</li> <li><input type="checkbox"/> Mangera de la nourriture laissée à vue sans surveillance</li> <li><input type="checkbox"/> Deviendra obèse si on le laisse manger ce qu'il veut</li> <li><input type="checkbox"/> Peut être assez bien distrait de la préoccupation pour la nourriture</li> <li><input type="checkbox"/> Peut être rassasié</li> <li><input type="checkbox"/> S'arrête de manger volontairement</li> </ul>
<p><b>Phase 3</b> Hyperphagique, rarement rassasié</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Pense constamment à la nourriture</li> <li><input type="checkbox"/> Pendant qu'il mange un plat, pense déjà au suivant</li> <li><input type="checkbox"/> Se réveille tôt le matin en pensant à la nourriture</li> <li><input type="checkbox"/> Continue à manger si on ne le restreint pas</li> <li><input type="checkbox"/> Se sent rarement vraiment rassasié</li> <li><input type="checkbox"/> Volera de la nourriture ou de l'argent pour acheter de la nourriture</li> <li><input type="checkbox"/> Peut manger des choses non comestibles ou les aliments dans la poubelle</li> <li><input type="checkbox"/> N'est pas honnête quand il rapporte les quantités de nourriture qu'il consomme</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Prise de poids très importante en peu de temps par ex 9kg en 1 semaine)</li><li><input type="checkbox"/> Besoin de fermer à clé la nourriture</li><li><input type="checkbox"/> Peut s'introduire chez de voisins pour de la nourriture</li><li><input type="checkbox"/> Crises de colère et effondrement émotionnel fréquemment lié à la nourriture</li><li><input type="checkbox"/> Besoin de restreindre l'apport calorique à 50-70% de la ration normale pour maintenir un poids « normal »</li></ul>
<b>Phase 4</b> L'appétit n'est plus insatiable	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> L'appétit peut être augmenté ou normal ou diminué</li><li><input type="checkbox"/> Auparavant en phase 3 mais amélioration notable dans le contrôle de l'appétit</li><li><input type="checkbox"/> Peut se sentir rassasié</li><li><input type="checkbox"/> L'appétit peut être fluctuant mais amélioration par rapport à quand il était plus jeune</li><li><input type="checkbox"/> Plus aussi préoccupé par la nourriture</li><li><input type="checkbox"/> Absence de crises de colères très importantes liées à la nourriture</li></ul>

D'après Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, Dykens E, Butler MG, Shuster JJ, Driscoll DJ. Am J Med Genet A. 2011 May;155A(5):1040-9

## Annexe 5. Paramètres respiratoires, données normatives chez l'enfant

	<b>Normes proposées</b>
Index d'apnées obstructives (IAO en nombre/heure de sommeil)	< 1
Index d'apnées obstructives et hypopnées (IAOH en nombre/heure de sommeil)	< 1,5
Saturation moyenne en O <sub>2</sub> (SAO <sub>2</sub> en %)	> 92
Minimum de saturation en O <sub>2</sub> (SAO <sub>2</sub> en %)	> 89
Nombre de désaturations < 3% (en nombre/heure de sommeil)	< 1
Microéveils/h	< 14
Microéveils respiratoires/h	< 1
Pression maximale en CO <sub>2</sub> (en mmHg)	< 50
% temps de sommeil avec CO <sub>2</sub> > 50 mmHG	< 25

Adapté d'après la recommandation n° 8 de la Société française de recherche et de médecine du sommeil, par P. Franco et MJ. Challamel

## Annexe 6. Questionnaires de sommeil et échelle d'Epworth

Il existe des questionnaires validés pour dépister les troubles du sommeil chez l'enfant.

### Échelle de dépistage des troubles du sommeil de l'enfant de 6 mois à 4 ans <sup>(1,2)</sup>

Prénom de l'enfant : ..... Date de naissance : ... / ... / ..... Taille : .....  
 Nom de l'enfant : ..... Sexe :  Garçon  Fille Poids : .....



Pour répondre à ce questionnaire, basez-vous sur les observations que vous avez pu faire durant les six derniers mois et cochez les cases qui correspondent le mieux à ce que vous avez observé de votre enfant. Merci de répondre à toutes les questions en remplissant les lignes ou en entourant les nombres

	En semaine	En week-end
Heure approximative de coucher habituelle :	.....h.....min	.....h.....min
Heure approximative de lever matinal habituelle :	.....h.....min	.....h.....min
Combien de temps votre enfant dort-il approximativement pendant la JOURNÉE (siestes) ?	.....h.....min	.....h.....min
Combien de temps votre enfant passe-t-il approximativement éveillé la NUIT ?	.....h.....min	.....h.....min
Combien de fois l'enfant se réveille-t-il la nuit ? ..... Que faites-vous ? .....		

	Plus de 9h	8h à 9h	7h à 8h	5h à 7h	Moins de 5h	A	B	C	D	E
1 - Combien d'heures l'enfant dort-il la plupart des nuits ?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
	Moins de 15 min	15-30 min	30-45 min	45-60 min	Plus de 60 min					
2 - Combien de temps après sa mise au lit l'enfant met-il habituellement pour s'endormir ?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
	Jamais	Rarement 1 à 3 fois / mois	Parfois 1 à 2 fois / semaine	Souvent 3 à 5 fois / semaine	Toujours Tous les jours					
3 - L'enfant va au lit avec réticence	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
4 - L'enfant a des difficultés à s'endormir	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
5 - L'enfant ressent de l'anxiété ou des peurs au moment de s'endormir	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
6 - Lorsque l'enfant s'endort, il semble vivre ses rêves	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
7 - L'enfant transpire excessivement à l'endormissement	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
8 - L'enfant se réveille plus de 2 fois par nuit	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
9 - L'enfant a des difficultés à s'endormir à nouveau après s'être réveillé dans la nuit	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
10 - Dans son sommeil, l'enfant a des mouvements brusques ou des secousses des jambes ou il change souvent de position durant la nuit ou encore il jette les couvertures au pied de son lit	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
11 - L'enfant a des difficultés à respirer durant la nuit	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
12 - L'enfant fait des pauses respiratoires ou cherche sa respiration pendant son sommeil	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
13 - L'enfant ronfle	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
14 - L'enfant transpire excessivement pendant la nuit	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
15 - Vous avez déjà entendu l'enfant parler dans son sommeil	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
16 - L'enfant se réveille en hurlant ou est confus au point qu'il est impossible de l'approcher, mais il n'a aucun souvenir de ces événements le matin suivant	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
17 - L'enfant fait des cauchemars dont il ne se rappelle pas le matin venu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
18 - L'enfant est difficile à réveiller le matin	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
19 - L'enfant se réveille le matin en se sentant fatigué	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
20 - L'enfant se sent incapable de bouger quand il se réveille le matin	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
21 - L'enfant est somnolent durant la journée	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
22 - L'enfant s'endort brutalement, de façon inattendue, à l'école ou lors de ses activités	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					

Facteurs	Sommes	Scores	Seuils	Normes			Sous-scores				
				Moyenne	Écart-type	Q1 et Q3	A	B	C	D	E
Troubles du sommeil	Somme des 5 facteurs (sur 110)	.....	>37 □	34,6	9,0	28-39					
A. Insomnies	1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10 (sur 40)	.....	>16 □	14,2	5,0	11-17					
B. Hyperhydrose	7, 14 (sur 10)	.....	>4 □	3,5	2,0	2-4					
C. Problèmes respiratoires	11, 12, 13 (sur 15)	.....	>4 □	4,2	1,6	3-5					
D. Parasomnies	6, 15, 16, 17 (sur 20)	.....	>7 □	6	2,2	4-7					
E. Sommeil non réparateur et Somnolence diurne excessive	18, 19, 20, 21, 22 (sur 25)	.....	>7 □	6,5	1,9	5-7					

Ces scores ne peuvent en aucun cas remplacer le diagnostic d'un spécialiste du sommeil. Si les scores A, C ou E > seuils, consultez un spécialiste.

1. Brunio, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC): Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. J Sleep Res. 1996;5(4):25-9.

2. Lucifora E, et al. Evaluation of the Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) in young children (aged 6 months to 4 years). Sleep Med. 2014;7:45-52.

## Échelle de dépistage des troubles du sommeil de l'enfant de 4 à 16 ans <sup>(1,2)</sup>

Prénom de l'enfant : ..... Date de naissance : .../.../... Taille : .....  
 Nom de l'enfant : ..... Sexe :  Garçon  Fille Poids : .....



**Pour répondre à ce questionnaire, basez-vous sur les observations que vous avez pu faire durant les six derniers mois et cochez les cases qui correspondent le mieux à ce que vous avez observé de votre enfant. Merci de répondre à toutes les questions en remplissant les lignes ou en entourant les nombres**

	Plus de 9h	8h à 9h	7h à 8h	5h à 7h	Moins de 5h	A	B	C	D	E
1 - Combien d'heures l'enfant dort-il la plupart des nuits ?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
	Moins de 15 min	15-30 min	30-45 min	45-60 min	Plus de 60 min					
2 - Combien de temps après sa mise au lit l'enfant met-il habituellement pour s'endormir ?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
	Jamais	Rarement 1 à 3 fois / mois	Parfois 1 à 2 fois / semaine	Souvent 3 à 5 fois / semaine	Toujours Tous les jours					
3 - L'enfant va au lit avec réticence	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
4 - L'enfant a des difficultés à s'endormir	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
5 - L'enfant ressent de l'anxiété ou des peurs au moment de s'endormir	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
6 - Lorsque l'enfant s'endort, il semble vivre ses rêves	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
7 - L'enfant transpire excessivement à l'endormissement	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
8 - L'enfant se réveille plus de 2 fois par nuit	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
9 - L'enfant a des difficultés à s'endormir à nouveau après s'être réveillé dans la nuit	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
10 - Dans son sommeil, l'enfant a des mouvements brusques ou des secousses des jambes ou il change souvent de position durant la nuit ou encore il jette les couvertures au pied de son lit	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
11 - L'enfant a des difficultés à respirer durant la nuit	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
12 - L'enfant fait des pauses respiratoires ou cherche sa respiration pendant son sommeil	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
13 - L'enfant ronfle	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
14 - L'enfant transpire excessivement pendant la nuit	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
15 - Vous avez assisté à un épisode de somnambulisme de l'enfant (il se lève et déambule pendant son sommeil)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
16 - Vous avez déjà entendu l'enfant parler dans son sommeil	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
17 - L'enfant grince des dents pendant son sommeil	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
18 - L'enfant se réveille en hurlant ou est confus au point qu'il est impossible de l'approcher, mais il n'a aucun souvenir de ces événements le matin suivant	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
19 - L'enfant fait des cauchemars dont il ne se rappelle pas le matin venu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
20 - L'enfant est difficile à réveiller le matin	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
21 - L'enfant se réveille le matin en se sentant fatigué	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
22 - L'enfant se sent incapable de bouger quand il se réveille le matin	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
23 - L'enfant est somnolent durant la journée	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
24 - L'enfant s'endort brutalement, de façon inattendue, à l'école ou lors de ses activités	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					
25 - Lorsque l'enfant rit, il a une perte de tonus musculaire qui peut entraîner un affaissement du corps ou une chute	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)					

Facteurs	Sommes	Scores	Seuils	Normes			Sous-scores				
				Moyenne	Écart-type	Q1 et Q3	A	B	C	D	E
Troubles du sommeil	1 à 25 (sur 125)	.....	>45 <input type="checkbox"/>	38	8,8	32-44					
A. Insomnies	1, 2, 3, 4, 5, 8, 9 (sur 35)	.....	>21 <input type="checkbox"/>	12	4,2	9-14					
B. Parasomnies	6, 10, 15, 16, 17, 18, 19 (sur 35)	.....	>17 <input type="checkbox"/>	10	3	8-12					
C. Problèmes respiratoires	7, 11, 12, 13, 14 (sur 25)	.....	>12 <input type="checkbox"/>	6	2,4	5-8					
D. Sommeil non réparateur	20, 21, 22 (sur 15)	.....	>11 <input type="checkbox"/>	5	2,5	4-7					
E. Somnolence diurne excessive	23, 24, 25 (sur 15)	.....	>5 <input type="checkbox"/>	3	0,8	3-3					

Ces scores ne peuvent en aucun cas remplacer le diagnostic d'un spécialiste du sommeil. Si les scores A, C ou E > seuils, consultez un spécialiste.

1. Bruin O, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC): Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res.* 1996;5(4):25-8.  
 2. Putois B, et al. The French Sleep Disturbance Scale for Children. *Sleep Med.* 2017; 32:56-65.



---

 ECHELLE EPWORTH ADAPTEE A L'ADOLESCENT
 

---

Dans les 8 circonstances suivantes, avez-vous un risque de vous endormir dans la journée ? Remplissez le tableau ci-dessous en cochant, pour chaque situation, la case correspondant à la probabilité que votre enfant s'assoupisse ou s'endorme.

Situations	Chance de s'assoupir ou de s'endormir			
	Inexistant 0 pt	Minime 1 pt	Modéré 2 pts	Important 3 pts
Assis en lisant un livre ou le journal.				
En regardant la télévision.				
Assis, inactif, dans un lieu public (cinéma, théâtre, salle d'attente).				
Dans la voiture pour un trajet d'une heure.				
En étant allongé après le repas de midi (lorsque les conditions le permettent).				
En étant assis, en parlant à quelqu'un.				
En étant assis après un repas sans boisson alcoolisée.				
A l'école, en classe le matin ou l'après-midi.				

Score Total : |\_\_|\_\_|

Le score total s'obtient en additionnant tous les points. Un score est considéré comme pathologique si > 10 points.

Source: Echelle validée en France sur 350 enfants par l'équipe du Pr P Franco.

## Annexe 7. Questionnaire d'hyperphagie de Dykens (HQ) et questionnaire d'hyperphagie adapté à la recherche clinique (HQ-CT).

Le questionnaire princeps a été développé et publié en 2007. Le questionnaire HQ-CT a été développé après le 1<sup>er</sup> essai clinique lancé par le laboratoire Zafgen; il a été validé et mis à disposition par la Foundation for Prader-Willi Research (FPWR, USA); il est actuellement utilisé dans les essais cliniques car validé par l'EMA et la FDA.

Source : Dykens, E.M., Maxwell, M.A., Pantino, E., Kossler, R., and Roof, E. (2007). Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 15, 1816-1826.

**Consigne** : Pour chacune des questions ci-dessous, cochez la case qui correspond le mieux.

1. Quel est le degré de contrariété de votre enfant lorsque vous lui refusez la nourriture qu'il désire ?
  - Pas particulièrement contrarié
  - Un peu contrarié
  - Assez contrarié
  - Très contrarié
  - Extrêmement contrarié
2. A quelle fréquence votre enfant essaie-t-il de marchander ou de manipuler pour obtenir plus de nourriture aux repas ?
  - Plus d'une fois dans l'année
  - Plus d'une fois par mois
  - Une ou deux fois par semaine
  - Plusieurs fois par semaine
  - Plusieurs fois par jour
3. Une fois que votre enfant pense à la nourriture, est-il facile pour vous ou pour d'autres personnes de détourner son attention vers d'autres choses ?
  - Extrêmement facile, cela demande peu d'efforts
  - Très facile, cela demande juste un peu d'efforts
  - Assez difficile, cela demande des efforts
  - Très difficile, cela demande beaucoup d'efforts
  - Extrêmement difficile, cela demande des efforts importants et soutenus
4. A quelle fréquence votre enfant recherche-t-il de la nourriture dans les ordures ?
  - Jamais
  - Plus d'une fois par an
  - Une à deux fois par mois
  - Une à trois fois par semaine
  - Quatre à sept fois par semaine
5. A quelle fréquence votre enfant se relève-t-il la nuit pour chercher de la nourriture ?
  - Jamais
  - Plus d'une nuit par an
  - Une à deux nuits par mois
  - Une à trois nuits par semaine
  - Quatre à sept nuits par semaine
6. Votre enfant persévère-t-il à demander ou à chercher de la nourriture lorsqu'on lui dit « non » ou « c'est fini » ?
  - Il abandonne ses idées de nourriture rapidement et facilement
  - Il abandonne ses idées de nourriture assez rapidement et facilement
  - Il persévère assez dans ses idées de nourriture
  - Il est très persévérant dans ses idées de nourriture

- Il est extrêmement persévérant dans ses idées de nourriture
7. En-dehors des horaires normaux de repas, combien de temps votre enfant passe-t-il à parler de nourriture ou à être impliqué dans des comportements liés à la nourriture ?
- Moins de 15 minutes par jour
  - 15 à 30 minutes par jour
  - 30 minutes à une heure par jour
  - 1 à 3 heures par jour
  - Plus de 3 heures par jour
8. A quelle fréquence votre enfant essaie-t-il de voler de la nourriture (événements dont vous avez connaissance) ?
- Plus d'une fois par an
  - Plus d'une fois par mois
  - Plus d'une fois par semaine
  - Plusieurs fois par semaine
  - Plusieurs fois par jour
9. Quand d'autres personnes que vous essaient d'empêcher votre enfant de parler de nourriture ou d'être impliqué dans des comportements liés à la nourriture, cela mène généralement à :
- Aucune perturbation ou bouleversement
  - Une très légère perturbation ou un très léger bouleversement
  - Une perturbation ou un bouleversement modéré
  - Une perturbation ou un bouleversement sévère
  - Une perturbation extrême, ces comportements ne peuvent être arrêtés.
10. Votre enfant est-il malin ou rapide lorsqu'il veut obtenir de la nourriture ?
- Pas particulièrement malin ni rapide
  - Légèrement malin ou rapide
  - Assez malin ou rapide
  - Très malin ou rapide
  - Extrêmement malin ou rapide
11. Dans quelle mesure les pensées, paroles ou comportement liés à la nourriture interfèrent-ils avec le quotidien normal de votre enfant (habitudes de vie, hygiène personnelle, école, travail...) ?
- Pas d'interférence
  - Interférence légère : interférence occasionnelle de la nourriture dans l'accomplissement de tâches scolaires, de travail ou d'hygiène personnelle
  - Interférence modérée : interférence fréquente de la nourriture dans l'accomplissement de tâches scolaires, de travail ou d'hygiène personnelle
  - Interférence sévère : interférence quasi-quotidienne de la nourriture dans l'accomplissement de tâches scolaires, de travail ou d'hygiène personnelle
  - Interférence extrême : souvent incapable de participer aux tâches d'hygiène personnelle, ou d'aller à l'école ou au travail du fait de difficultés liées à la nourriture
12. A quel âge votre enfant a-t-il montré pour la première fois un intérêt accru pour la nourriture ?  
|\_|\_| ans |\_|\_| mois
13. La préoccupation de votre enfant pour la nourriture est-elle variable ?
- Ne varie presque jamais
  - Reste en général identique
  - Varie de temps en temps
  - Varie assez souvent
  - Varie tout le temps

**Analyse:**

Pour utiliser ce score de manière répétée on demande de le compléter sur une période de 15 jours et on enlève les questions 12 et 13 (en italique).

- Les questions 1 à 11 sont cotées de 1 à 5 (1=moins sévère 5=plus sévère) ; le score total est calculé en additionnant les scores des questions 1 à 11. Le score total varie donc de 11 à 55 avec un seuil pathologique à 19.

- Un score HQ-CT (Hyperphagia Questionnaire-Clinical Trial) a été développé spécifiquement pour une utilisation en recherche clinique ;

il ne prend en compte que 9 questions sur 11 (questions 1,2,4,5,6,7,8,9,11) qui sont cotées de 0 à 4 ; le score total HQ-CT varie donc de 0 à 36 avec un seuil pathologique à 13.

**Intérêts de ces questionnaires :**

Ils ont été développés spécifiquement pour le SPW. Ils sont acceptés par les agences réglementaires pour les essais cliniques.

**Limites de ces questionnaires :**

Ils n'explorent pas les temps de repas. Il est important de préciser aux familles qui contrôlent l'accès alimentaire de leur enfant d'envisager les réponses lorsque ce contrôle n'existe pas.

Par exemple, dans les situations non ordinaires ou dans d'autres lieux que le domicile.

L'Influence du contexte et de l'environnement sur les réponses est important.

## Annexe 8. Protocole de surveillance d'un traitement par Hormone de croissance (GH) chez l'enfant

Avant
<p style="text-align: center;"><b>Initiation précoce du traitement au cours de la 1ere année de vie</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Confirmation génétique du SPW</li><li>- Évaluation des taux d'IGF-1 et du statut de sécrétion de GH si possible mais non indispensable</li><li>- Bilan thyroïdien (TSH, T4 libre, T3 libre) et début du traitement hormonal substitutif si besoin</li><li>- Suivi nutritionnel et de l'IMC</li><li>- Polysomnographie ; au minimum polygraphie pour rechercher des apnées</li><li>- Glycémie à jeun, HbA1c</li><li>- Information des familles sur le traitement par GH incluant les bénéfices et les risques du traitement et l'importance de la surveillance attentive</li></ul>
<p style="text-align: center;"><b>Si initiation après la 2<sup>eme</sup> année, réaliser en plus</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Évaluation de la scoliose incluant les radiographies du rachis</li><li>- Épreuve d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO), particulièrement si enfant et histoire familiale de diabète après l'âge de 5 ans</li></ul>
Surveillance enfant
<ul style="list-style-type: none"><li>- Évaluation clinique régulière (au moins tous les 6 mois) : poids, taille, IMC, composition corporelle (si possible par DEXA une fois puis tous les 3 à 5 ans), stade pubertaire, scoliose, IGF-1, et effets secondaires</li><li>- HGPO si antécédents d'intolérance au glucose, obésité, ou antécédents familiaux de diabète. Elle doit être réalisée au moins une fois après l'âge de 5 ans, puis tous les 5 à 10 ans si besoin</li><li>- Idéalement, évaluation ORL et polysomnographie au cours des 6 premiers mois de traitement.</li><li>- Si développement ou dégradation d'un trouble respiratoire nocturne avec ronflement ou augmentation de taille des végétations ou des amygdales, une consultation ORL puis, une polysomnographie et un dosage de l'IGF-I sont recommandés</li><li>- Radiographies +/- évaluation orthopédique si inquiétude ou doute sur une scoliose (apparition ou aggravation)</li><li>- Age osseux régulier, à partir de 4 ans, 1 fois/an</li><li>- Surveillance du bilan thyroïdien</li><li>- Dosage du sulfate de déhydroépiandrostérone DHA-S et de la DHA dès l'âge de 4 ans annuellement</li><li>- Dosage des stéroïdes en période péripubertaire et pubertaire, écho pelvienne en période pubertaire ou si pilosité pubienne</li><li>- Dosage de la vitamine 25OH-D3 tous les 3 à 5 ans</li></ul>

### Bilan de fin de croissance et transition

Il est réalisé idéalement avant la dernière visite en pédiatrie et les examens et résultats sont discutés avec le médecin d'adulte et le patient et sa famille (voir texte PNDS).

- Ionogramme, hémogramme+ plaquettes
- Bilan phosphocalcique (sang et urines)
- Bilan anté-hypophysaire complet :
  - Test de stimulation GH (insuline ou autre)
  - IGF-1/IGFBP-3
  - Bilan thyroïdien (T3L, T4L, TSH)
  - Testostérone totale pour les garçons et oestradiol pour les filles et SHBG
  - LH, FSH si non substitué ; Inhibine, AMH,
  - Cortisol 8h, si possible cycle ± Test au Synacthène®,
  - IRM hypophysaire si non faite
- Bilan métabolique :
  - Glycémie, HbA1c, ± HGPO
  - Lipides
  - Vitamine 25 OH-D3
- Bilan hépatique
- Echographie pelvienne
- Densité minérale osseuse (DEXA), et composition corporelle (DPX)
- Clichés colonne vertébrale et âge osseux

Le traitement par GH doit être arrêté dans les situations suivantes :

- Aggravation incontrôlée de l'obésité après 6 mois de traitement
- Poursuite de la dégradation du contrôle glycémique malgré le contrôle du poids, le traitement du diabète et un taux d'IGF-1 normal
- Poursuite de la dégradation des troubles respiratoires du sommeil malgré le contrôle du poids, l'ablation des végétations et des amygdales et un taux d'IGF-1 normal

Il est repris lorsque ces critères sont améliorés.

## Annexe 9. Protocole de surveillance d'un traitement par hormone de croissance (GH) chez l'adulte à l'exclusion de la transition traitée dans l'annexe 8)

Ce protocole s'applique :

- aux patients qui ont poursuivi le traitement après la transition
- aux patients traités pendant l'enfance et qui avaient arrêté le traitement pendant plusieurs années
- aux patients qui n'ont jamais été traités

	Prise en charge et surveillance
Avant le début du traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Information du patient sur le traitement par GH incluant les bénéfices et les risques du traitement et l'importance de la surveillance attentive</li> <li>- Évaluation des taux d'IGF-I et du statut de sécrétion de GH</li> <li>- Évaluation nutritionnelle, conseils nutritionnels et composition corporelle (si possible par DEXA)</li> <li>- Évaluation clinique complète incluant l'étude du sommeil, et de la respiration. Si ronflement, ou hypertrophie des amygdales et des végétations, demander une évaluation ORL</li> <li>- Polysomnographie obligatoire si non faite il y a moins d'1 an</li> <li>- Épreuve d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) si jamais faite et au minimum glycémie à jeun et HbA1c</li> <li>- Évaluation de l'hypothyroïdie (TSH, T4 libre, T3 libre) et début du traitement hormonal substitutif si besoin</li> <li>- Evaluation de l'hypogonadisme</li> </ul>
Sous traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluation clinique régulière : poids, IMC</li> <li>- Evaluation de la composition corporelle : DEXA au moins 1 fois et tous les 3 ans</li> <li>- IGF-I, et effets secondaires tous les 6 mois</li> <li>- HGPO si obésité et ATCD de diabète familial tous les 5 à 10 ans</li> <li>- Glycémie à jeun, HbA1c à 6 mois puis annuellement</li> <li>- Polysomnographie à contrôler 1 fois sous traitement puis à distance et si signes cliniques</li> <li>- Surveillance du bilan thyroïdien à 6 mois si supplémentation et après chaque adaptation de dose de GH</li> <li>- Dosage de la vitamine 25OH-D3 tous les 3 ans</li> <li>- Testostérone ou stéroïdes</li> <li>- Inhibine chez la fille tous les 3 à 5 ans (marqueur de la fertilité)</li> </ul>
Arrêt du traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aggravation incontrôlée de l'obésité après 6 mois de traitement</li> <li>- Poursuite de la dégradation du contrôle glycémique malgré le contrôle du poids, le traitement du diabète et un taux d'IGF-1 normal</li> <li>- Poursuite de la dégradation des troubles respiratoires et/ou du sommeil malgré le contrôle du poids et un taux d'IGF-1 normal</li> <li>- Troubles sévères du comportement ne permettant pas de mettre en place ce traitement de manière optimale</li> </ul> <p>Lorsque la situation s'améliore le traitement peut être repris.</p>

## Annexe 10. Centres de Référence et de Compétence Narcolepsies et Hypersomnies Rares

	Centre	Type de centre	Téléphone
<b>Centre de Référence</b>	CHU Montpellier, site Gui de Chauliac Pr Yves Dauvilliers	Site Coordonnateur Référence	04 67 33 74 78
	CHU Bordeaux, site Pellegrin Pr Pierre Philip	adulte Site constitutif Référence	05 57 82 13 37
	Hospices Civils de Lyon, site Hôpital Femme- Mère-Enfant Pr Patricia Franco	enfant Site constitutif Référence	04 27 85 60 52
	Paris (AP-HP), site Robert Debré Dr Michel Lecendreux	enfant Site constitutif Référence	01 40 03 22 92
	Paris (AP-HP), site Pitié-Salpêtrière Pr Isabelle Arnulf	adulte Site constitutif Référence	01 42 16 77 02
	Paris (AP-HP), site Hôtel-Dieu Pr Damien Léger	adulte Site constitutif Référence	01 42 34 82 43
<b>Centre de Compétence</b>	CHU Angers Dr Nicole Meslier	Compétence	02 41 35 49 67
	CHU Brest, site Cavale Blanche Dr Emeline Le Cadet-Woh	Compétence	02 98 22 33 46
	CHU Dijon-Bourgogne, site François Mitterrand Dr Martine Lemesle Martin	Compétence	03 80 29 37 54
	CHRU Lille Dr Christelle Monaca	Compétence	03 20 44 60 76
	Hospices Civils de Lyon, site Hôpitaux Est Dr Hélène Bastuji	Compétence	04 27 85 62 86
	Marseille (AP-HM), site de la Timone Dr Isabelle Lambert	Compétence	04 91 38 54 69
	CHU Nantes, site Nord Laennec Dr Laurène Leclair-Visonneau	Compétence	02 40 08 36 17
	Paris (AP-HP), site Bichat Pr Marie-Pia D'Ortho	Compétence	01 40 25 84 19
	Paris (AP-HP), site Raymond Poincaré Dr Sarah Hartley	Compétence	01 47 01 14 30
	CHU Poitiers Pr Xavier Drouot	Compétence	05 49 44 39 80
	CHU Strasbourg, site Hôpital Civil Pr Patrice Bourgin	Compétence	03 88 11 63 12
	CHU Toulouse, Hôpital Pierre Paul Riquet Dr Rachel Debs	Compétence	05 61 67 94 88
CHRU Tours, site Bretonneau Dr Nadège Limousin	Compétence	02 47 47 86 45	



## Annexe 11. Protocole de suivi des patients avec un SPW

	Petite enfance (0-3 ans)	Enfance et adolescence	Adulte	Précisions
<b>Croissance :</b> Taille, poids, périmètre cranien	Tous les 3 mois la 1 <sup>re</sup> année, puis tous les 6 mois sauf en cas d'aggravation ou de complication de la prise de poids	Tous les 6 mois sauf en cas d'aggravation ou de complication de la prise de poids	Poids et IMC tous les 6 mois	- Recherche d'un ralentissement de la croissance et d'une prise pondérale inadéquate (trop faible ou trop forte)
<b>Corpulence :</b> - IMC - Composition corporelle/DMO par absorptiométrie biphotonique (DEXA)  - Calorimétrie	- Systématique à chaque visite - 1 fois vers 3 ans environ si possible  - Non	- Systématique - Evaluation régulière si possible, à partir de 4 ans puis tous les 3 ans  Si nécessaire	- Systématique - DEXA au moins 1 fois; DMO tous les 2/3 ans selon contexte  - Tous les 3/5 ans si nécessaire	- Contrôler la prise pondérale excessive par l'alimentation, l'activité physique et le traitement par GH - La DPX si réalisable régulièrement permet d'étudier plus finement l'évolution de la composition corporelle - La calorimétrie pour étudier la dépense énergétique de repos n'est pas nécessaire si l'évolution est satisfaisante. Elle peut permettre parfois de réajuster les apports alimentaires
<b>Evaluation pubertaire et hypogonadisme</b> - Examen clinique des organes génitaux externes - Echographie testiculaire ou pelvienne - Age osseux	- Systématique à chaque consultation  - Non	- Systématique à chaque consultation - Avant l'induction pubertaire et au cours du traitement par stéroïdes - 1/an dès l'âge de 4 ans	- Régulièrement tous les ans  - En fonction des besoins  - Non	- Diagnostic et traitement d'un trouble pubertaire ou adrénarce précoce  - Une attention particulière doit être portée sur l'apparition précoce de la pilosité pubienne et l'avance trop rapide de la maturation osseuse dès l'âge de 4 ans

<b>Oralité :</b> - Consultation phoniatre - Suivi orthophonique - Radioscopie de la déglutition - Orthodontiste	- Systématique, au moins 1 fois avant l'âge de 3 mois - tous les 3 mois la 1 <sup>re</sup> année, puis tous les 6 mois - Systématique, au moins 1 fois - Non	- Systématique, au moins 1 fois - Évaluation annuelle au minimum - 1 fois vers 4 ans et si problème persistant - Au moins 1 fois et si besoin	-si besoin -Si possible suivi continu -Au moins 1 fois et de manière répétée si besoin -Si besoin	- Les troubles de l'oralité sont présents toute la vie - Rééducation orthophonique à poursuivre toute la vie - Troubles dysphagiques souvent silencieux. Le diagnostic est fait par la radioscopie avec transit œsophagien
<b>Troubles digestifs :</b> - Constipation - Ballonnements - Grattage rectal	Rechercher systématiquement à chaque consultation à l'interrogatoire et à l'examen			- Il existe des troubles du transit, souvent des ballonnements et parfois des diarrhées. La constipation est fréquente. - Parfois peu de plaintes alors que présence de signes d'occlusion
<b>Comportement alimentaire</b>	Systématique à chaque consultation Adaptation des apports caloriques à la prise pondérale (IMC) ; tous les mois pendant les 6 premiers mois, puis tous les 6 mois pendant l'enfance, 1 fois/an chez l'adulte			- Il est au centre du syndrome, à tout âge, et est variable selon l'âge et l'environnement. Être attentif à un changement brutal inexplicable qui peut être un signe de décompensation psychiatrique
<b>Évaluation de la sédentarité et de l'activité physique</b>	Systématique à chaque consultation			- Evaluation de l'aptitude à l'effort en cas d'obésité très sévère et 1 fois au moins chez l'adulte - Il faut lutter au quotidien contre l'inertie c'est-à-dire la difficulté à initier le mouvement
<b>Évaluation psychomotrice et de l'hypotonie</b>	Bilan très précoce ; tous les 3 mois la 1 <sup>re</sup> année, puis tous les 6 mois	Évaluation annuelle au minimum	1 fois au moins puis en fonction des besoins	- Améliorer les compétences motrices
<b>Déficience intellectuelle</b> - Troubles du comportement - IRM cérébrale et hypothalamo-hypophysaire	- Systématique à chaque consultation - au moins 1 fois	- Systématique à chaque consultation - Au moins 1 fois	- Systématique à chaque consultation - A ne pas refaire si normale à l'adolescence	- Evaluer les troubles du comportement et adapter le suivi ; il s'agit d'une approche d'accompagnement et préventive - L'IRM peut retrouver des malformations plus fréquentes chez ces patients

<p><b>Troubles du sommeil</b></p> <p>1) Respiratoires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche de signes cliniques (apnées, stridor, ronflements)</li> <li>- Polysomnographie</li> </ul> <p>2) Sommeil</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réveils nocturnes</li> <li>- Hypersomnie</li> <li>- Somnolence diurne excessive (Epworth)</li> <li>- Narcolepsie</li> <li>- Cataplexie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Systématique à chaque consultation</li> <li>- Systématique, au moins 1 fois avant GH et 1 fois après</li> <li>- Systématique</li> <li>- Systématique</li> <li>- Systématique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Systématique à chaque consultation</li> <li>- Au moins 1 fois et si signes cliniques avec tests itératifs de latence d'endormissement diurne si nécessaire</li> <li>- Systématique</li> <li>- Systématique</li> <li>- Systématique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Systématique à chaque consultation</li> <li>- Au moins 1 fois avec capnographie et si signes cliniques avec tests itératifs de latence d'endormissement diurne si nécessaire</li> <li>- Systématique</li> <li>- Systématique</li> <li>- Systématique</li> <li>- Systématique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ils font partie des signes dysautonomiques du syndrome</li> <li>- Troubles du contrôle central de la respiration et syndrome obstructif du fait de l'obésité</li> <li>- Indispensables à rechercher car aggravent la fatigabilité de ces personnes</li> <li>- Fréquentes : rechercher narcolepsie et/ou cataplexie</li> </ul>
<p><b>Suivi cardiologique</b></p> <p>Echocardiographie</p>	<p>Au moins 1 fois et recherche malformations</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si obésité sévère ou signes cliniques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Au moins 1 fois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche de malformations et de complications cardiaques</li> </ul>
<p><b>Orthopédie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Consultation orthopédique</li> <li>- Radiographie de la colonne vertébrale</li> <li>- Echographie des hanches</li> <li>- Radiographie des hanches</li> <li>- Consultation Médecine Physique et Rééducation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Systématique, au moins 1 fois/an</li> <li>- colonne vertébrale : 1 fois/an si signes cliniques</li> <li>- A l'âge de 1 mois <ul style="list-style-type: none"> <li>- si anormal à l'échographie</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 fois/an et plus fréquente si scoliose</li> <li>- Si scoliose</li> <li>- Tous les 6 mois si besoin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Au moins 1 fois et si signes cliniques</li> <li>- Si signes cliniques</li> <li>- En fonction des besoins</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche de scoliose précoce, avant 4 ans, et au moment de la puberté</li> <li>- Travail postural, parfois orthèse si troubles de type pseudoarthrogrypose</li> </ul>
<p><b>Suivi des troubles veinolymphatiques et cutanés</b></p>	<p>Systématique à chaque consultation après 10 ans et avant si obésité sévère</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adresser au phlébologue, angiologue, dermatologue si besoin</li> <li>- Prévenir érysipèle</li> </ul>
<p><b>Troubles ophtalmologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orthoptie</li> </ul>	<p>Systématique, au moins 1 fois</p> <p>Au moins 1 fois</p>	<p>Évaluation annuelle au minimum</p> <p>Au moins 1 fois</p>	<p>Au moins 1 fois</p> <p>Si besoin</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles réfraction fréquents, strabisme, rééducation si besoin</li> </ul>

<b>Consultation dentaire et orthodontique</b>	Systématique, au moins 1 fois	Évaluation annuelle au minimum	Évaluation annuelle au minimum	L'état dentaire des enfants s'est beaucoup amélioré, peu de troubles de l'email. La salive épaisse aggrave les troubles dentaires
<b>Bilans biologiques</b>				
	<b>Petite enfance (0-3 ans)</b>	<b>Enfance et adolescence</b>	<b>Adulte</b>	<b>Précisions</b>
<b>Ionogramme Hémogramme</b>	1 fois par an			- Recherche d'anémie ; chez l'enfant, saignements occultes par malformations œsogastriques ; chez l'adolescent et l'adulte, doit faire rechercher des grattages rectaux
<b>Bilan endocrinien</b>				
Bilan thyroïdien (T4L, TSH)	2 fois par an	1 fois par an	1 fois par an et 3 à 6 mois après chaque modification de dose de GH	- Hypothyroïdie entre 20 et 80%
Cortisol 8h, ACTH	1 fois par an et si normal à 2 reprises non systématique			-Le déficit corticotrope est finalement rare
Dosage inhibine B, AMH	1 fois par an chez l'adolescent et au moins à 2 reprises chez l'adulte jeune (moins de 30 ans) puis si besoin			-L'inhibine B renseigne sur la fertilité chez les femmes
Test LHRH		Avant l'induction pubertaire et au cours du traitement par stéroïdes		
Dosage de la DHA, DHA-S, testostérone totale + SHBG		Le faire dès l'âge de 4 ans ne pas attendre la pilosité pubienne ou l'avance de l'âge osseux	Testostérone chez l'homme si supplémenté annuellement puis si signes de surdosage et tous les 3 à 5 ans si équilibré	- La S-DHA s'élève très tôt dès 4 ans quand il y a une adrénarchie précoce (30% au moins des cas). Le dosage systématique est important
Dosage d'œstradiol, de totale + SHBG chez la femme		Avant l'induction pubertaire et au cours du traitement par stéroïdes	Si signes cliniques de surdosage ou sous-dosage	
PSA totaux chez l'homme			Chez l'homme substitué par testostérone 1 fois/an à partir de 40 ans	

Dosage de la ghrelina à jeun avec si possible ghrelina acylée et non-acylée	Au moins une fois la première année	1 fois par an si possible jusqu' à 5 ans puis tous les 3 à 5 ans	Au moins 1 fois	- L'hyperghrélinémie est un marqueur métabolique qui semble associé à la sévérité de la scoliose chez l'enfant
<b>Bilan métabolique</b>				
glycémie à jeun, insuliniémie à jeun, HbA1c, TG, cholestérol total, HDL, LDL, uricémie, créatininémie, ASAT, ALAT, $\gamma$ GT, CRP, $\pm$ bilirubine totale et conjuguée	1 fois par an et pour la glycémie à jeun une particulière attention pendant la phase de transition si prise de poids importante et antécédents familiaux de diabète			- Le risque de diabète de type 2 augmente fortement avec l'obésité et en particulier à l'adolescence - Les ATCD familiaux sont un facteur de risque important s'il existe une obésité
<b>Évaluation métabolisme osseux</b>				
calcémie, phosphorémie, 25-OHD3, phosphatases alcalines, parathormone	1 fois par an et 25-OHD3 tous les 3 ans			- L'ostéoporose est plus rare depuis la mise en place des traitements par hormone de croissance et stéroïdes sexuels mais les fractures semblent plus fréquentes dans cette population
Densité minérale osseuse évaluée par DPX	1 fois vers l'âge de 3 ans	Tous les 3 ans si possible, à 13-14 ans et à la fin de la croissance	Tous les 3 à 5ans	