



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Syndrome de Prader-Willi

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

PNDS

[Cliquez ici](#)

LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

[Cliquez ici](#)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE MEDECIN - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Syndrome de Prader-Willi

**Protocole national de diagnostic et de soins
pour les maladies rares**

Mai 2012

Ce guide médecin est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en 2012.
© Haute Autorité de santé – 2012

Sommaire

1	Introduction.....	9
1.1	Définition de la maladie	9
1.2	Données épidémiologiques	9
1.3	Objectifs du travail.....	10
1.4	Thème du travail.....	10
2	Évaluation initiale	11
2.1	Objectifs principaux.....	11
2.2	Professionnels impliqués	11
2.3	Signes cliniques faisant évoquer le diagnostic	13
2.4	Confirmer le diagnostic et préciser les mécanismes génétiques responsables	14
2.5	Annonce du diagnostic et conseil génétique.....	16
2.6	Évaluer les troubles associés.....	17
3	Prise en charge thérapeutique.....	25
3.1	Objectifs principaux.....	25
3.2	Professionnels impliqués	26
3.3	Les traitements ou prises en charge	26
4	Suivi du patient.....	39
4.1	Objectifs principaux.....	39
4.2	Professionnels impliqués	39
4.3	Modalités et contenu du suivi.....	39
5	Diagnostic prénatal	42
5.1	Objectifs	42
5.2	Professionnels impliqués	42
5.3	Circonstances de diagnostic	42
5.4	Diagnostic.....	42

Liste des abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous (tableau 1).

Abréviation	Libellé
AMH	Homone antimüllérienne
CC	Centre de compétence
CR	Centre de référence
DPX	Absorptiométrie biphotonique
EEG	Électroencéphalogramme
FISH	Hybridation <i>in situ</i> par fluorescence
GH	<i>Growth hormone</i> ou hormone de croissance
HAS	Haute Autorité de Santé
IGF-1	<i>Insulin like growth factor</i>
IMC	Indice de masse corporelle
LAP	Liste des actes et prestations
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PSG	Polysomnographie
SPW	Syndrome de Prader-Willi
SSR	Établissement de soins de suite et de réadaptation

Synthèse pour le médecin traitant

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

Il existe différentes formes génétiques de la maladie dont les principales sont la délétion (environ 70 % des cas) et la disomie uniparentale maternelle (DUP, environ 25 % des cas).

Suspicion du diagnostic

Le diagnostic doit être évoqué devant les signes suivants :

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

Le diagnostic devrait être fait en période néonatale. Actuellement la plupart des cas sont diagnostiqués dans les 2 premiers mois de vie. Cela permet d'introduire de façon précoce des thérapies et une prise en charge adaptée permettant de réduire la morbidité et en

particulier de prévenir l'apparition précoce de l'obésité. Cela a pour conséquence non seulement d'améliorer la qualité de vie des patients mais aussi de diminuer les difficultés rencontrées par les familles et les soignants en mettant en place un accompagnement de l'entourage.

Confirmation du diagnostic

Le diagnostic de certitude est réalisé par la biologie moléculaire (analyse de la méthylation au locus SNRPN) qui confirme l'absence des allèles paternels hypométhylés dans la région du chromosome 15q11-q13. L'identification du mécanisme par des techniques complémentaires est indispensable pour le conseil génétique.

L'hybridation in situ (FISH), souvent utilisée en première intention car plus répandue, permet de détecter les microdélétions du chromosome 15. Cependant, dans la mesure où la FISH ne permet pas de reconnaître le chromosome 15 paternel, elle ne permet pas d'affirmer seule le diagnostic mais apporte une confirmation suffisante devant un tableau clinique très évocateur. Aussi, si le résultat de la FISH utilisée en première intention est négatif, il faut poursuivre les investigations par une étude du profil de méthylation de l'ADN afin d'éviter un « faux négatif ».

Si le diagnostic clinique est très évocateur alors que l'analyse de la méthylation de l'ADN au locus SNRPN est normale, il peut s'agir de très rares cas de translocation entre le centre de l'empreinte et le gène SNORD, d'où l'intérêt de réaliser un caryotype, ou d'un SPW-like et le patient doit être orienté vers une équipe spécialisée.

Diagnostic prénatal

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

Prise en charge

Aujourd'hui le diagnostic est le plus souvent réalisé en période néonatale. La complexité de la maladie requiert une prise en charge multidisciplinaire tout au long de la vie comportant au minimum :

pédiatre endocrinologue, endocrinologue d'adulte et psychiatre/pédopsychiatre en lien avec le médecin traitant.

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

- optimiser le développement somatique et psychique et améliorer la qualité de vie des patients et des familles à tous les âges ;
- prévenir et/ou prendre en charge l'obésité et les troubles du comportement alimentaire ;
- dépister et prendre en charge les comorbidités et en particulier les troubles orthopédiques, les troubles du sommeil et autres complications liées à l'obésité ;
- dépister et prendre en charge les anomalies endocriniennes (en particulier optimiser la croissance et prendre en charge l'hypogonadisme) ;
- dépister précocement les troubles du comportement, les troubles psychiatriques et les prendre en charge ;
- prévenir les situations d'urgence somatiques (respiratoires, digestives) ou psychiatriques en optimisant la formation et l'éducation des familles ;
- optimiser l'intégration sociale, scolaire et professionnelle.

Suivi

- Les nourrissons doivent être suivis tous les 3 mois dans les centres de compétence (CC) ou de référence (CR) si possible ou par des médecins connaissant bien le syndrome et en relation avec les centres de compétence/référence.
- Après la première année, le suivi dans ces centres est au minimum semestriel en l'absence d'événements particuliers et ceci tout au long de la vie.
- Les patients doivent être suivis par un endocrinologue (pédiatre endocrinologue pour les enfants et endocrinologue-diabétologue d'adulte pour les adultes). Celui-ci coordonne une équipe multidisciplinaire comprenant : diététicienne, ORL et/ou phoniatre, orthopédiste, psychologue ou psychiatre et si besoin d'autres spécialistes en fonction des troubles associés et des prises en charge mises en place.
- Le médecin traitant dépiste les changements dans l'évolution du patient (prise de poids, difficultés d'apprentissage, troubles

du comportement, etc.) et de son entourage et signale au CR/CC les évolutions défavorables qui pourraient justifier l'adaptation de la prise en charge par le CR/CC.

- Le médecin traitant prend en charge les événements intercurrents (maladies, modification du comportement, adaptation médicamenteuse) en relation avec l'endocrinologue et le psychiatre.
- Ces patients sont fragiles et ont une morbidité et une mortalité élevées à tout âge de la vie. Ils présentent souvent une insensibilité à la douleur qui peut masquer des maladies graves, des troubles hypothalamiques avec absence de fièvre même lors d'infections sévères, des troubles du comportement qui peuvent retarder ou égarer le diagnostic. Ils sont très sensibles aux médicaments (en particulier les psychotropes), ce qui justifie l'utilisation de posologies de départ plus faibles.

Informations utiles

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

Guide

1 Introduction

1.1 Définition de la maladie

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique complexe, faisant intervenir plusieurs mécanismes aboutissant à l'absence d'expression des gènes de la région du chromosome 15q11.q13 d'origine paternelle, gènes soumis à l'empreinte parentale (annexe 1).

Le syndrome comporte des caractéristiques phénotypiques : une hypotonie néonatale sévère, des difficultés alimentaires initiales puis l'apparition précoce d'une obésité morbide associée à une hyperphagie, une petite taille, un hypogonadisme, des troubles des apprentissages, des problèmes de comportement, des troubles psychiatriques avec des conséquences graves et induisant des difficultés majeures de prise en charge pour les patients, les familles, et les soignants.

Aujourd'hui le diagnostic est le plus souvent réalisé en période néonatale. La complexité de la maladie requiert une prise en charge multidisciplinaire tout au long de la vie basée sur un « trio » minimum : pédiatre endocrinologue, endocrinologue d'adulte et psychiatre/pédopsychiatre.

Le diagnostic de certitude est réalisé par la biologie moléculaire qui confirme le défaut d'expression des gènes paternels dans la région du chromosome 15q11.q13.

Il existe différentes formes génétiques dont les principales sont la délétion (environ 60-70 % des cas) et la disomie uniparentale maternelle (environ 25 % des cas).

1.2 Données épidémiologiques

Des données épidémiologiques récentes en Europe et en Australie estiment une incidence de l'ordre de 1 pour 30 000 naissances, et une prévalence dans la population de 1 sur 50 000. Récemment, les épidémiologistes ont souligné la grande diversité des comorbidités et le taux important de mortalité (3 %) tout au long de l'histoire naturelle de la maladie.

1.3 Objectifs du travail

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome de Prader-Willi.

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (médecin traitant : médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) 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.

Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie 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 d'un patient atteint du SPW, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Seules les propositions thérapeutiques dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT), des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et de l'article L. 162-17-2-1 du CSS ont fait l'objet d'une relecture de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

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.

1.4.3 Populations étudiées

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

2 Évaluation initiale

2.1 Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic, expliquer l'importance de connaître l'anomalie génétique précise.
- Informer la famille sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi régulier, et organiser le suivi.
- Informer sur les troubles du comportement alimentaire, le risque majeur (voire constant) d'obésité en l'absence d'une prise en charge adaptée et sur les troubles endocriniens qui nécessitent une prise en charge spécifique et un suivi.
- Informer sur les troubles du comportement, les troubles d'apprentissages et les troubles psychiatriques éventuels ;
- Rechercher les comorbidités.
- Évaluer l'environnement familial.
- Mettre en place un accompagnement parental.
- Demander l'exonération du ticket modérateur et informer sur les prestations et les aides apportées par la MDPH.

2.2 Professionnels impliqués

- Pour les enfants :
 - médecins impliqués dans la majorité des cas : néonatalogue, généticien, médecin généraliste, pédiatre endocrinologue, pédiatre neurologue, pédiatre, oto-rhino-

laryngologiste (ou autre médecin ayant une orientation en phoniatrie), pédopsychiatre, orthopédiste, chirurgien viscéral (chirurgie de la cryptorchidie), médecin ayant une orientation en troubles du sommeil, ophtalmologue ;

- médecins impliqués plus ponctuellement : pneumologue, médecin rééducateur, gastro-entérologue ;
 - chirurgien-dentiste ;
 - paramédicaux : diététicien(ne), masseur-kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute, orthoptiste, psychomotricien ;
 - psychologue, éducateur, assistant(e) social(e).
- Pour les adultes :
 - médecins impliqués dans la majorité des cas : généticien, médecin généraliste, endocrinologue/diabétologue, nutritionniste, gynécologue, psychiatre, orthopédiste, médecin ayant une orientation en troubles du sommeil ;
 - médecins impliqués plus ponctuellement selon les besoins : cardiologue, pneumologue, neurologue, dermatologue, angiologue, urologue, oto-rhino-laryngologiste, gastro-entérologue, médecin rééducateur ;
 - paramédicaux : diététicien(ne), masseur-kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute ;
 - psychologue, éducateur, assistant(e) social(e).

Le centre de référence (CR) est organisé en 4 sites avec la coordination à Toulouse :

- hôpital des enfants de Toulouse (Pr Maïthé Tauber, coordonnateur) ;
- hôpital Necker-Enfants malades – Paris ;
- hôpital la Pitié-Salpêtrière – Paris ;
- hôpital Marin – Hendaye.

Les patients sont suivis au sein des centres de compétence (CC) et des sites du CR en lien avec les professionnels de santé de proximité.

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient nécessitent une approche multidisciplinaire permanente entre les différents médecins et professionnels paramédicaux, coordonnée par un médecin spécialiste hospitalier.

Il est souhaitable d'intégrer pour chaque aspect de la maladie une approche mixte somatique et psychiatrique. La composante sociale

et les liens avec les professionnels du handicap sont indispensables tout au long du suivi.

La complexité et la fragilité de ces patients justifient cette prise en charge multidisciplinaire dont le but est d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille à tout âge et de diminuer la morbidité. Des documents sont disponibles sur le site Internet du centre de référence (www.chu-toulouse.fr/-prader-willi-). Ils facilitent l'annonce du diagnostic, la prise en charge et le suivi des patients dans un souhait d'homogénéiser les pratiques et d'optimiser la qualité de la prise en charge à tous les âges de la vie.

2.3 Signes cliniques faisant évoquer le diagnostic

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

Il existe une grande variabilité clinique tout au long de la vie du patient. L'évolution du phénotype de la naissance à l'âge adulte signifie que les caractéristiques cliniques faisant suspecter le diagnostic évoluent avec l'âge (annexe 2).

- À la naissance ou pendant la période néonatale, le diagnostic de SPW doit être évoqué chez tous les enfants présentant une hypotonie sévère et inexplicée 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 d'anomalies génitales suggère fortement le diagnostic clinique, qui doit être confirmé par l'analyse génétique.
- Pendant l'enfance, le diagnostic doit être évoqué chez tout enfant obèse ayant des troubles des apprentissages, et/ou un retard statural ou un ralentissement de la croissance et/ou les traits dysmorphiques spécifiques cités plus haut, avec une histoire néonatale d'hypotonie. Un test génétique à

la recherche du SPW ne doit pas être réalisée de façon systématique chez tout enfant qui présente une obésité.

- 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 impulsivité alimentaire et un défaut ou un impubérisme complet ou partiel.

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

L'analyse de la méthylation de l'ADN devrait être réalisée en première intention car elle permet de confirmer le diagnostic par la mise en évidence d'une anomalie du profil de méthylation de la région Prader-Willi du chromosome 15. Un profil de méthylation normal de la région exclut dans 99,9 % des cas le diagnostic de SPW. L'analyse de la méthylation de l'ADN au niveau du locus SNURF-SNRPN est la plus utilisée (des échantillons des parents ne sont pas nécessaires pour réaliser ce test). Si l'analyse de la méthylation de l'ADN révèle l'existence du seul profil maternel, alors le diagnostic de SPW est confirmé.

Si le diagnostic clinique est très évocateur alors que le profil de méthylation est normal, le patient présente un SPW-like et doit être orienté vers une équipe spécialisée qui réalisera un complément d'investigation à la recherche d'une autre délétion chromosomique, d'une duplication ou d'un possible défaut monogénique.

2.4.2 Préciser les mécanismes génétiques responsables

Une fois le diagnostic de SPW confirmé, il est indispensable de préciser le mécanisme génétique responsable afin de mettre en place une prise en charge adaptée (notamment prise en charge précoce des troubles psychiatriques, plus sévères en cas de disomie uniparentale maternelle) et d'assurer un conseil génétique.

Afin de déterminer le mécanisme génétique responsable, d'autres méthodes génétiques sont nécessaires :

- l'analyse par hybridation in situ par fluorescence (FISH) permet avec simplement un échantillon du patient de détecter des délétions de la région q11.q13 du chromosome 15 mais elle ne permet pas de reconnaître les chromosomes parentaux. De ce fait, utilisée en première intention, la FISH ne constitue pas réellement un test diagnostique puisque le résultat est identique en cas de délétion du chromosome 15 maternel conduisant à un syndrome d'Angelman, mais elle peut suffire devant un tableau clinique très évocateur. **Attention, si le résultat de la FISH utilisée en première intention est négatif, il faut poursuivre les investigations par une étude du profil de méthylation de l'ADN afin d'éviter un « faux négatif ». Pour cette raison, il est recommandé de commencer par l'analyse du profil de méthylation.**
- le caryotype en haute résolution ne détecte que 60% des délétions chromosomiques interstitielles, il est donc aujourd'hui remplacé par la FISH ;
- en l'absence de microdélétion, l'analyse du polymorphisme de l'ADN chez le patient et ses parents permettra de faire la distinction entre une DUP maternelle et un défaut d'empreinte ;
- la découverte d'un défaut d'empreinte chez un patient justifie d'autres investigations au sein d'un laboratoire spécialisé afin de déterminer si une délétion du centre d'empreinte est présente.

2.4.3 Réaliser un caryotype chez l'enfant et les parents

Le caryotype de l'enfant et des parents reste nécessaire pour analyser la morphologie des chromosomes 15 et mettre en évidence de rares remaniements complexes (translocations ou inversions héritées).

2.4.4 Diagnostic différentiel

D'autres obésités syndromiques d'origine génétique, comme le syndrome de Bardet-Biedl, le syndrome de Cohen, les disomies du

chromosome 14 et le syndrome de l’X fragile, associées à des capacités cognitives diminuées, peuvent être évoquées.

Dans le syndrome de Bardet-Biedl, bien que les anomalies visuelles n’apparaissent pas avant 6-8 ans, d’autres caractéristiques phénotypiques comme la polydactylie (2/3 des cas), la brachydactylie, et le palais ogival peuvent aider au diagnostic précoce.

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. 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.

La consultation de génétique est indispensable le plus précocement possible pour expliquer aux familles la maladie et l’importance de déterminer le mécanisme génétique. Elle permet de donner un conseil génétique en ce qui concerne le risque de récurrence pour une autre grossesse éventuelle et dans la fratrie.

Dans les cas de délétions *de novo* et de disomies uniparentales, le risque de récurrence est le même que dans la population générale.

Dans les familles où l’enfant est porteur d’une délétion par translocation déséquilibrée héritée ou dans les cas de défaut d’empreinte par délétion du centre d’empreinte, et si le père est lui-même porteur : le risque de récurrence est élevé et dans le dernier cas de 50 %.

En cas de translocation chromosomique, le risque de récurrence est de l’ordre de 10 %.

2.6 Évaluer les troubles associés

2.6.1 Diagnostic fait dans la première enfance de 0 à 3 ans

- Évaluation des troubles de la succion et de leurs conséquences : les troubles de la succion sont toujours présents. Leur intensité et leurs répercussions sur la courbe pondérale sont variables. Ces enfants n'ont pas envie de téter et se fatiguent très vite, ce qui justifie souvent un complément par gavage par sonde nasogastrique. La prise de poids est de ce fait difficile et peut même être absente. L'allaitement maternel est le plus souvent impossible pendant les premières semaines mais la mère peut tirer son lait et il faut l'encourager à le faire si elle le souhaite.
 - Il est recommandé que tout nourrisson ait une évaluation spécifique de la déglutition avec au minimum observation de la prise de biberon au cours d'une consultation réalisée par un professionnel compétent sur la déglutition.
 - Il est recommandé de stimuler précocement la sphère buccale pour augmenter la tonicité des lèvres et de la langue (massages à l'aide de sets de dentition par exemple).
 - Une consultation ORL et une radioscopie de la déglutition doivent être réalisées en cas de doute sur les fausses routes (toux, infections, stagnation pondérale) ou en cas d'alimentation par sonde nasogastrique nécessaire sur une durée supérieure à 2 mois.
 - Il faut rechercher systématiquement à l'interrogatoire des signes évoquant un reflux gastro-œsophagien. La recherche d'un reflux gastro-œsophagien par une pH-métrie n'est indiquée que si le traitement médical n'est pas efficace.
 - 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 consultation diététique doit être systématique.
- Évaluation de l'hypotonie :
 - L'hypotonie est majeure à prédominance axiale et toujours présente, le plus souvent dès la naissance ou quelquefois dans les premiers jours de vie. Le visage est souvent sans

mimique, les enfants ne pleurent pas ce qui réduit les capacités de communication.

- 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 neurologue pédiatre est nécessaire.
- Recherche et évaluation d'un trouble respiratoire du sommeil :
La recherche de troubles respiratoires du sommeil (apnées cliniques, ronflements) doit être systématique à l'interrogatoire et par les examens (polysomnographie [PSG] ou au minimum une polygraphie) permettant d'orienter la prise en charge. La polysomnographie chez l'enfant doit être interprétée avec des normes enfants (cf. annexe 3). Un examen ORL est indispensable avant la PSG.
- Évaluation staturo-pondérale et hormonale antéhypophysaire :
 - évaluation 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 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 (GH) retrouvé dans environ 80 % des cas. Après la première phase d'hypotrophie, la courbe d'indice de masse corporelle (IMC) remonte et en l'absence d'une prise en charge adaptée, l'obésité apparaît en moyenne à l'âge de 2 ans. Cela implique la surveillance régulière de la croissance staturo-pondérale à chaque visite.
 - 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 (dans les 2 premières années de vie).
 - Chez la fille, il existe presque toujours une hypoplasie des petites lèvres.
 - Une exploration endocrinienne doit être réalisée au cours du premier semestre 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) (30 % des enfants ont des taux de T4L

plutôt bas ; il s'agit le plus souvent d'une hypothyroïdie d'origine hypothalamique avec une TSH basse ou normale), une évaluation gonadotrope, et le dosage du cortisol 8 h (du fait d'une possible insuffisance corticotrope qui doit être traitée).

- Recherche de complications orthopédiques (dysplasie des hanches, scoliose précoce malformative, pieds bots varus équins) : elles sont plus fréquentes chez les patients présentant un SPW probablement du fait de l'hypotonie mais d'autres facteurs, en particulier osseux, semblent impliqués. Elles doivent être recherchées systématiquement à l'examen clinique. La scoliose est présente dans 40 % des cas environ et dans 20 % des cas chez les enfants de moins de 5 ans. Devant un doute clinique sur la colonne vertébrale, une radiographie doit être réalisée. La radiographie des hanches systématique est recommandée à 4 mois. Une radiographie du rachis doit être faite systématiquement après l'acquisition de la marche (vers 2-3 ans).
- Recherche de signes (absences) pouvant évoquer une épilepsie (qui semble être plus fréquente chez ces patients) : devant des signes cliniques évocateurs, une consultation neurologique est recommandée avec réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG).
- Évaluation de la parole et du langage : 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 et précéder l'entrée à la maternelle. Les troubles de l'oralité verbale sont aggravés par un manque de possibilité d'orientation, des vocalises très peu intenses et très peu modulées et une somnolence excessive.
- Évaluation ophtalmologique : 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.

2.6.2 Diagnostic fait dans l'enfance au-delà de 3 ans

- 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 très tôt vers l'âge de 18 mois, avant même que l'hyperphagie ne s'installe. Il s'agira alors de prendre en charge cette obésité après une évaluation précise des aspects

diététiques, comportementaux et activité physique, avec un résultat qui peut être excellent. La recherche des complications doit être faite comme dans les autres obésités, en particulier les complications cardio-vasculaires et le syndrome métabolique. La consultation et le suivi diététiques doivent être systématiques. Il est recommandé de procéder à une évaluation de la composition corporelle par absorptiométrie biphotonique (DPX) si possible ou par impédancemétrie.

- Recherche et évaluation d'un trouble respiratoire du sommeil :
 - Une polysomnographie (PSG) est recommandée en début de prise en charge et avant traitement par GH, compte tenu de la présence de troubles du sommeil chez la majorité des enfants. Le trouble le plus fréquent est la somnolence diurne excessive qui est le plus souvent expliquée par des troubles respiratoires du sommeil (apnées obstructives, apnées centrales ou hypoventilation). Ces patients peuvent aussi présenter une insomnie avec des éveils nocturnes qui justifie une consultation spécialisée de troubles du sommeil.
 - Devant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil confirmé, une cause ORL doit être recherchée.
 - Si la somnolence diurne excessive persiste en l'absence de troubles respiratoires ou malgré une prise en charge adaptée de ces troubles, il faut rechercher une hypersomnie liée à une narcolepsie par PSG avec étude des temps de latence d'endormissement diurne. Plus rarement, il peut s'agir d'une cataplexie c'est-à-dire une rupture brutale du tonus sans perte de connaissance avec possibilité de chute provoquée par des émotions, cris, pleurs, excitations.
- Dépistage d'un retard de taille et évaluation hormonale antéhypophysaire dans un service spécialisé comprenant au minimum la mesure du taux d'IGF-1, un bilan thyroïdien (T3L, T4L, TSH), une évaluation gonadotrope, et le dosage du cortisol 8 h et test de stimulation à l'ACTH (test au Synacthène®). Une IRM antéhypophysaire est recommandée car il existe souvent une hypoplasie de l'hypophyse. Un dosage de la 25-OHD totale est recommandé afin d'optimiser l'effet du traitement par GH sur la densité minérale osseuse.
- Recherche de complications orthopédiques (cf. évaluation 0-3 ans).

- Évaluation de l'hypotonie et des acquisitions motrices : un retard moteur persiste et l'hypotonie reste présente au cours de la vie même si elle s'améliore avec le temps. Ces enfants présentent peu de motivation pour l'activité physique et il faut les stimuler en permanence.
- Évaluation de la parole et du langage (cf. évaluation 0-3 ans). Certains enfants peuvent présenter un bégaiement qui justifie une prise en charge spécifique.
- Évaluation psychosociale et psychiatrique :
 - Elle est recommandée de manière systématique : tous les enfants présentent, à des degrés divers, un retard de développement psychomoteur, des troubles neuropsychologiques, 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.
 - Recherche de troubles du comportement : les patients présentent également des troubles du comportement avec des colères secondaires le plus souvent à la frustration, des persévérations ou une auto-agressivité se traduisant par des lésions de grattage, des automutilations. Certaines lésions peuvent être difficiles à observer (automutilation rectale ou génitale en particulier) et peuvent être à l'origine d'erreurs de diagnostic (maladies digestives ou gynécologiques). Un avis dermatologique doit être demandé s'il existe des plaies cutanées sévères dont la cicatrisation est difficile.
- Évaluation ophtalmologique (cf. évaluation 0-3 ans).
- Évaluation bucco-dentaire :
 - 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 et la durée du traitement peut être allongée par la période de croissance prolongée.
 - 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.

- Recherche d'ecchymoses, de blessures, de lésions de grattage :
 - 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 peuvent être le témoin de troubles psychologiques.
- Recherche de signes (absences) pouvant évoquer une épilepsie (cf. évaluation 0-3 ans)

2.6.3 Diagnostic fait à l'adolescence

Tous les examens recommandés chez l'enfant doivent être réalisés. L'accent doit être mis sur certains aspects. En particulier, l'apparition ou l'aggravation de l'obésité est plus fréquente que pendant l'enfance et les troubles psychiatriques apparaissent plus souvent à cet âge.

- Évaluation diététique : la consultation diététique doit être systématique.
- Évaluation du développement pubertaire : certains enfants (20 à 30 %) présentent une prématurité pubarche (développement prématuré et isolé de la pilosité pubienne) dont le traitement doit être discuté par une équipe spécialisée. À l'exception de rares cas de puberté prématurée ou précoce, le développement pubertaire est en général tardif et toujours incomplet.

Il faut réaliser :

- une évaluation hormonale pubertaire par un test LHRH, un dosage des stéroïdes sexuels, de l'hormone anti-müllérienne (AMH) et de l'Inhibine B.
 - une échographie pelvienne chez la fille, une échographie testiculaire chez le garçon.
- Évaluation psychosociale et psychiatrique :
 - Elle est recommandée de manière systématique étant donné le retard de développement psychomoteur et les troubles neuropsychologiques présentés par ces enfants à des degrés divers.

- Elle recherche des troubles du comportement (cf. évaluation chez l'enfant).

Les adolescents présentant un SPW sont particulièrement sensibles (du fait des troubles du comportement, de la labilité émotionnelle, des déficits de la compréhension des codes sociaux) aux problématiques du passage à l'âge adulte, ce qui justifie l'organisation de la « transition » associant les équipes pédiatriques et d'adultes.

2.6.4 Diagnostic fait à l'âge adulte

La prise en charge à l'âge adulte est certes dominée par des problématiques liées au poids et aux troubles psychiatriques mais doit tenir compte des autres comorbidités (troubles hormonaux, orthopédiques, du sommeil, etc.) mises en évidence dans l'enfance ou d'apparition récente.

- Évaluation de l'obésité et de ses comorbidités : en l'absence de prise en charge efficace, le tableau est dominé par l'obésité qui est souvent sévère (IMC > 35 kg/m²) ou morbide (IMC > 40 kg/m²). La recherche de complications de l'obésité est indispensable :
 - recherche d'une hypertension artérielle ;
 - recherche de diabète ou de troubles de la régulation glycémique (glycémie à jeun, insulïnémie à jeun, HbA1c par les techniques de référence, hyperglycémie provoquée orale si possible) ;
 - bilan lipidique, bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT) à la recherche d'une stéatohépatite, échographie hépatique si bilan biologique anormal ;
 - évaluation de la fonction rénale (natrémie, kaliémie, créatininémie, clairance de la créatinine, microalbuminurie +/- protéinurie) ;
 - bilan cardiologique avec au minimum un ECG, une échographie cardiaque, par un cardiologue habitué à prendre en charge des patients obèses.
 - Une évaluation précise des capacités à l'effort (épreuve d'effort) doit être effectuée par un professionnel de santé formé, dans le but de prescrire une activité physique régulière adaptée.
- Évaluation psychosociale et psychiatrique :
 - Elle est recommandée étant donné le retard de développement psychomoteur et les troubles

- neuropsychologiques présentés par ces patients à des degrés divers.
- Elle recherche des troubles du comportement (cf. évaluation chez l'enfant).
 - Évaluation respiratoire et des troubles du sommeil: épreuves fonctionnelles respiratoires, mesure des gaz du sang, polysomnographie et éventuellement test de latences diurnes s'il existe une somnolence diurne excessive documentée (échelle d'Epworth). Un bilan ORL est à réaliser au préalable.
 - Évaluation endocrinienne et nutritionnelle :
 - exploration antéhypophysaire complète (IGF-1, 1 test de stimulation de GH si possible, T4L TSH, LH, FSH, testostérone, œstradiol, cortisol 8 h et test de stimulation à l'ACTH, IRM hypophysaire ;
 - 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 ;
 - chez l'homme, une échographie et une palpation testiculaires sont recommandées du fait des antécédents quasi systématiques de cryptorchidie ;
 - ostéodensitométrie et dosage de vitamine D : en raison d'une densité minérale osseuse faible avec un risque d'ostéopénie, voire d'ostéoporose ;
 - il est recommandé de réaliser un bilan nutritionnel avec une mesure de la dépense énergétique de repos (calorimétrie indirecte), une évaluation de la composition corporelle par absorptiométrie biphotonique si possible ou par impédancemétrie.
 - Recherche de troubles de la circulation veineuse et lymphatique : ces patients présentent souvent des troubles circulatoires, voire des lymphœdèmes particuliers qui limitent leur mobilité. Un avis angiologique est recommandé s'il existe des troubles circulatoires des membres inférieurs.
 - Recherche de complications orthopédiques : une évaluation radiologique du rachis est recommandée pour surveiller l'évolution d'une scoliose (et ses conséquences sur la fonction respiratoire) et/ou l'apparition ou l'aggravation d'une cyphose.
 - 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 et information de l'entourage pour éviter les erreurs diagnostiques ou les accidents (fractures passées inaperçues, complications digestives graves « indolores », brûlures).

2.6.5 Bases de l'évaluation psychiatrique (annexe 4)

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.

3 Prise en charge thérapeutique

Le médecin doit établir une carte de soins et d'urgence au nom du patient qui est à demander auprès du 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 admissisons 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 et des familles à tous les âges.
- Prévenir et/ou prendre en charge l'obésité et les troubles du comportement alimentaire.
- Dépister et prendre en charge les comorbidités et en particulier les troubles orthopédiques, les troubles du sommeil et autres complications liées à l'obésité.
- Dépister et prendre en charge les anomalies endocriniennes (en particulier optimiser la croissance et prendre en charge l'hypogonadisme).
- Dépister précocement les troubles du comportement, les troubles psychiatriques et les prendre en charge.
- Prévenir les situations d'urgence somatiques ou psychiatriques en optimisant la formation et l'éducation des familles.

- Optimiser l'intégration sociale, scolaire et professionnelle.

3.2 Professionnels impliqués

Il est souhaitable d'intégrer pour chaque patient et à chaque étape l'aspect psychiatrique de la maladie. 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.

La composante sociale et les liens avec les professionnels du handicap sont indispensables tout au long du suivi.

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, le chirurgien-dentiste et l'ophtalmologiste chez l'adulte.

3.3 Les traitements ou prises en charge

3.3.1 Traitements chirurgicaux

- Toute intervention doit être réalisée en milieu hospitalier en lien avec l'équipe spécialisée du centre de compétence/référence.
- Le risque anesthésique est *a priori* plus important chez ces patients qui peuvent présenter des complications respiratoires (spasmes laryngés à l'intubation, risque d'apnées ou d'hypoventilation post-anesthésie) et un risque thromboembolique majoré dû à l'obésité. Les patients atteints du SPW doivent être scopés pendant les 24 premières heures au minimum.
- Le seuil de la douleur peut être élevé, ce qui peut entraîner un retard de diagnostic des complications postopératoires.
- Du fait de la fréquence des grattages, la cicatrisation peut être retardée et/ou compliquée par des surinfections.
- 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 neurologiques).

La chirurgie bariatrique n'est pas recommandée. Certaines situations exceptionnelles peuvent être discutées dans le cadre du centre de référence.

3.3.2 Traitements pharmacologiques

- ▶ **Traitement par l'hormone de croissance chez l'enfant**
- Plusieurs études ont montré un bénéfice en termes d'augmentation de la masse musculaire, 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 (80 % des enfants présentent un déficit en GH qui est responsable du retard de taille). Le début du traitement peut être fait très précocement dans la première année de vie, après une évaluation globale et spécifique (annexe 5) ; s'il existe une obésité sévère, 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 d'apnées obstructives du sommeil qui contre-indiqueraient transitoirement le traitement. L'AMM dans cette indication ne requiert pas l'existence d'un déficit en GH (spécialités Genotonorm® et Omnitrope®¹).
- L'efficacité du traitement par GH n'est optimale que dans le cadre d'une prise en charge globale. Du fait d'une bonne sensibilité au traitement par GH, il est recommandé d'initier le traitement avec des faibles doses pour éviter un surdosage éventuel en début de traitement et de possibles effets secondaires (ronflements, œdèmes, céphalées, vomissements). En pratique, on calcule d'abord la dose théorique journalière : pour les enfants obèses, on prend en compte pour le calcul le poids théorique pour la taille qui donne un IMC au 97^e percentile. Le quart de cette dose est administré

¹ Seules ces deux spécialités possèdent une indication spécifique dans le syndrome de Prader-Willi. Les autres spécialités à base de somatropine recombinante peuvent être utilisées chez l'enfant en cas de retard de croissance lié à un déficit somatotrope (se référer à l'AMM de ces spécialités).

En décembre 2011, la commission de la transparence a rendu un avis favorable au maintien des spécialités Genotonorm→ et Omnitrope→ sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités chez l'enfant non déficitaire atteint d'un syndrome de Prader-Willi (avis consultables sur le site de la HAS <http://www.has-sante.fr>, de même que le rapport d'évaluation « L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire »).

la première semaine et doublé chaque semaine jusqu'à la dose totale, s'il n'y a pas de signe clinique de surdosage noté par les familles ; les familles ont été au préalable informées des signes cliniques de surdosage (notamment ronflements, œdème des membres inférieurs, céphalées) à rechercher. Dans le cas contraire, cela nécessite un avis spécialisé pour l'adaptation de la dose.

- 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 qui peut ne plus être retrouvé à l'âge adulte (test de stimulation : insuline et autres tests).

► **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 5 µg/l) peuvent bénéficier d'un traitement par GH dans le cadre de l'AMM² (tableau de surveillance du traitement par GH chez l'adulte en annexe 6).
- Les bénéfices potentiels 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 cardio-vasculaire, et l'amélioration du bien-être et de la qualité de vie (Annexe 7).
- 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.

² Se référer à l'AMM des spécialités à base de somatropine recombinante.

► **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 nécessaire dans ce cas de se référer aux valeurs de T4L pour le diagnostic et l'adaptation du traitement.

► **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 à la fois central (hypothalamique) et périphérique (gonadique), dans les deux sexes, 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. Certains garçons peuvent présenter une augmentation de l'agressivité et de l'excitation d'où l'intérêt de débiter avec des doses faibles 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 ne sont pas remboursés mais pourraient présenter un intérêt car leur utilisation limite les pics de testostérone plasmatique observés avec les injections.
- Pour les femmes, le protocole n'est pas différent de celui utilisé dans le traitement des hypogonadismes d'étiologie différente. Une substitution ayant un effet contraceptif doit être proposée chez les femmes ayant une vie sexuelle car certaines d'entre elles ont des organes génitaux compatibles avec une grossesse. Le mode de vie, les souhaits de la patiente, le risque thromboembolique des pilules contraceptives chez les patientes obèses, le risque ostéoporotique doivent être considérés pour décider des modalités du traitement hormonal.

► **Traitement par hydrocortisone**

Il n'y a pas de consensus actuellement sur le traitement systématique des patients qui présentent un SPW. Le traitement est indiqué si les taux de cortisol sont abaissés et la réponse au test de stimulation à l'ACTH (cycle du cortisol) insuffisante comme dans les insuffisances surrénaliennes d'origine centrale. 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.

► **Traitement de l'hypersomnie avec narcolepsie**

Le modafinil (Modiodal®) est indiqué chez les patients présentant une narcolepsie confirmée par la polysomnographie avec mesure des temps de latence d'endormissement diurne interprétée par un médecin spécialiste et chez les patients présentant une cataplexie. 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 8).

Le médecin spécialiste décidera de l'indication du traitement par modafinil³. Il est recommandé de démarrer à faible dose et d'augmenter progressivement (100 mg chez l'adulte) sous surveillance clinique avec doublement éventuel de la dose sur 15 jours.

Avant la mise en place du traitement, il est nécessaire de réaliser un bilan cardio-vasculaire (recherche d'hypertension artérielle, électrocardiogramme, enregistrement électrocardiographique sur 24 heures). 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 psychiatrique (survenue de troubles du comportement, de symptômes psychotiques ou maniaques, d'idées suicidaires) ;
- une surveillance de la tension artérielle, de la fréquence et du rythme cardiaque ;
- la recherche de signes de surdosage : excitation, défaut d'endormissement.

³ La prescription initiale annuelle du Modiodal→ est réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil (cf. RCP du Modiodal→, version du 18/04/2011).

Le modafinil est considéré comme hors AMM chez l'enfant de moins de 18 ans⁴. Néanmoins, il est utilisé par certaines équipes chez l'enfant atteint d'un SPW en raison de la fréquence de la narcolepsie (60 % des patients dans l'expérience du centre de référence). Or, la narcolepsie aggrave les difficultés scolaires et de socialisation qui sont importantes chez ces enfants. Il n'y a pas d'étude disponible dans la littérature sur ce traitement dans le SPW, cependant il existe quelques cas rapportés ; une étude (en cours de publication) portant sur 8 enfants et 1 adolescent a montré une réduction significative des troubles de l'endormissement (critère d'évaluation : questionnaire EPWORTH).

► Traitement de l'épilepsie

Le traitement de l'épilepsie est le même que pour la population générale.

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

Prise en charge thérapeutique conformément aux recommandations en vigueur.

Il faut s'assurer que les inhibiteurs calciques n'aggravent pas l'insuffisance veineuse des patients obèses.

► Traitement par vitamine D

Comme chez tout enfant, le traitement par vitamine D doit être mis en place : une ampoule de 250H D3 100 000 UI tous les 3 mois par voie orale à partir de l'âge de 2 ans et en fonction des réserves mesurées chez l'adulte.

⁴ Courrier de l'Afssaps du 9 mars 2011 : compte tenu du risque de réactions cutanées graves d'hypersensibilité et d'effets indésirables psychiatriques chez l'enfant, et de l'absence d'études cliniques contrôlées, l'utilisation du modafinil n'est pas recommandée dans la population pédiatrique. L'utilisation du Modiodal→ doit être considérée comme hors AMM chez l'enfant.

Par ailleurs, dans son avis du 18 novembre 2010, l'Agence européenne du médicament (EMA) a recommandé de ne pas utiliser le modafinil chez l'enfant (< 18 ans) en raison du risque de réactions cutanées d'hypersensibilité sévères et d'effets indésirables psychiatriques.

Suite à ces avis, le RCP du Modiodal→ a été modifié. La version du 18/04/2011 indique : « Le modafinil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans en raison du risque d'effets indésirables graves et de l'absence de démonstration d'efficacité au cours d'études contrôlées dans cette population. »

► Traitements psychotropes

Ces patients présentent un profil psychopathologique commun auquel peuvent se rajouter des particularités d'organisation psychique (impulsif, compulsif, psychotique) et des états aigus (dépression, agitation) qui dans la plupart des cas nécessitent une thérapie médicamenteuse.

- Il n'existe pas de traitement spécifique pour les troubles psychiatriques du SPW. Toutes les catégories pharmacologiques de psychotropes sont utilisées dans le SPW (hypnotiques, antidépresseurs, neuroleptiques, thymorégulateurs, etc.).
- La mise en place d'un traitement psychotrope nécessite une évaluation des risques par rapport aux bénéfices. 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.
- Il n'est pas nécessaire, voire il peut s'avérer dangereux d'adapter la posologie en fonction du poids.
- Les benzodiazépines, surtout injectables, sont contre-indiquées du fait de leur effet dépresseur respiratoire.

3.3.3 Autres traitements

► Prise en charge des troubles respiratoires du sommeil

En l'absence de cause ORL, la persistance des troubles respiratoires obstructifs nécessite la mise en place d'une assistance respiratoire qui doit être surveillée par un spécialiste au minimum tous les 6 mois.

Chez l'enfant le suivi de l'assistance respiratoire par polysomnographie est recommandé. La polysomnographie chez l'enfant doit être interprétée avec des normes « enfant » (cf. annexe 3).

► Prise en charge de troubles associés

- correction de troubles de la réfraction par le port de verres correcteurs ;
- correction de la scoliose par le port d'un corset, chirurgie (cf. § 3.3.1) ;

- semelles plantaires, chaussures spéciales.

3.3.4 Prise en charge diététique et rééducation

La connaissance de ces troubles est nécessaire pour les familles et les soignants pour organiser la vie quotidienne des patients.

► Prise en charge diététique

Ces patients doivent avoir une prise en charge diététique et des troubles du comportement alimentaire tout au long de la vie et un suivi personnalisé.

- Chez le nourrisson :
 - La prise en charge des troubles de la succion a pour objectif une prise pondérale satisfaisante et peut faire appel à une adaptation calorique et/ou à une complémentation par sonde nasogastrique transitoires.
 - L'apport calorique chez le nourrisson doit être adapté en fonction de la prise de poids et de la courbe de corpulence.
 - L'épaississement des biberons est recommandé sil y a une anomalie sur la radioscopie de la déglutition interprétée par un médecin spécialiste.
 - Il est recommandé d'évaluer l'intérêt d'un traitement anti-reflux.
 - Dans les cas d'alimentation par sonde nasogastrique exclusive, la stimulation oro-bucco-faciale doit être renforcée en parallèle.
- Tout au long de la vie :
 - 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 pratique d'une activité physique régulière est recommandée.
 - Il est recommandé d'insister sur l'importance d'assurer une hydratation correcte. Il est parfois utile d'aromatiser les boissons pour optimiser la déglutition des liquides.
 - La prévention et le dépistage de l'ingestion de produits alimentaires ou non alimentaires non comestibles doivent être réalisés.

► **Prises en charge rééducatives**

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

- Il est recommandé de sensibiliser les familles à l'importance de stimuler la communication et la sensorialité en s'appuyant sur ces équipes spécialisées.
- Dès la période néonatale, une rééducation adaptée (kinésithérapie motrice, oralité) doit être mise en place avec un accompagnement familial.
- La mise en place de l'évaluation et de la rééducation orthophonique doit être extrêmement précoce et précéder l'entrée à la maternelle. Celle-ci doit se poursuivre à tout âge car la grande majorité des patients présente des troubles de la parole et souvent une dysarthrie ; certains peuvent présenter un bégaiement.

Ces patients présentent des troubles du temps oral (contrôle du bolus alimentaire, mastication) tout au long de la vie. 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 très obèses afin d'optimiser leur autonomie.

3.3.5 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

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

Les parents doivent comprendre 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 la 2^e année de vie.

- Il n'y a pas d'autonomie possible du contrôle alimentaire. L'éducation du patient lui-même est possible dans la majorité des cas, cependant les pulsions et l'obsession pour la nourriture en limitent l'efficacité.

- L'éducation de l'entourage est indispensable.
- Un contrôle strict de l'environnement du patient est toujours nécessaire : limitation de l'accès à la nourriture et à l'argent de manière plus générale.
- Il est important d'insister sur la régularité de la prise des repas dans la journée et sur la ritualisation des repas (assurance de l'alimentation attendue : « ni doute, ni espoir »).
- Il est fortement déconseillé d'utiliser la nourriture comme un moyen de gratification ou de punition.

► **Scolarisation et insertion sociale**

- Tous les patients atteints du SPW présentent des troubles cognitifs et la plupart ont un déficit intellectuel d'intensité légère ou moyenne. 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 et un bon niveau d'études (ex. : BTS).
- La scolarisation peut se faire en milieu ordinaire justifiant souvent un soutien avec une assistante de vie scolaire ou dans un milieu spécialisé, en fonction des troubles cognitifs et/ou comportementaux.
- 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.
- Le projet de vie individualisé se construit avec tous les partenaires (patient, famille, MDPH, établissements, équipes médicales et paramédicales).

3.3.6 Situations nécessitant une prise en charge en urgence

► **Complications respiratoires et cardio-vasculaires**

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

- une insuffisance respiratoire aiguë : évoquer la possibilité d'une pneumopathie de déglutition, d'un épisode d'hypoventilation, d'une apnée du sommeil ou d'une embolie pulmonaire ;
- une douleur thoracique brutale avec polypnée : envisager le diagnostic d'embolie pulmonaire.

Il faut organiser une hospitalisation d'urgence (appel du 15 ou du 112), prévenir le médecin régulateur de la maladie en cause, mettre le malade en position semi-assise et débiter la prise en charge selon les recommandations en vigueur.

► Complications digestives

Des complications digestives sont à évoquer devant :

- un vomissement : envisager le diagnostic d'occlusion intestinale ;
- des nausées avec malaise et douleurs abdominales avec impossibilité de vomir (retrouvée souvent chez ces patients du fait d'une anomalie du tonus vagal) : évoquer la possibilité d'un ulcère aigu hémorragique (hématémèse, méléna) ;
- un épisode d'hyperphagie suivi de douleurs abdominales : penser à l'éventualité d'une rupture stomacale.

Il faut hospitaliser le malade en urgence et contacter le médecin assurant la prise en charge habituelle.

► Complications hydroélectrolytiques 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. La physiopathologie n'est pas parfaitement connue.

► Urgences psychiatriques

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

- devant un épisode comportemental aigu en lien avec la réalité (exemple : réaction de colère face à une situation de frustration) :

- ▶ 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,
 - ▶ après 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 absolue, recourir à un traitement médicamenteux : chez l'adulte : hydroxyzine 100 ou méprobamate 400 en IM ; chez l'enfant : hydroxyzine 25 mg *per os* ou méprobamate 250 *per os* (ne pas majorer en fonction du poids) ;
- devant une crise comportementale sans lien avec le contexte et la réalité (manifestations de type psychotique : perte de contact, 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, utiliser pour l'adulte : loxapine : 15 gouttes (= 15 mg) *per os* ou cyamémazine 50 : ½ amp (= 25 mg), en IM ; pour l'enfant : cyamémazine 5 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 dépresseur respiratoire.

▶ Situations particulières

- En cas d'hospitalisation :

- veiller à apporter une alimentation hypocalorique, adaptée aux habitudes du malade ;
 - favoriser une reprise très rapide de l'activité physique ;
 - supprimer l'accès à toute source de nourriture (réfectoire, office, distributeurs automatiques) ;
 - favoriser l'accueil d'une personne proche du malade (aidant) dans le service.
- Le dysfonctionnement hypothalamique peut perturber la thermorégulation et la sensation de soif. 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 hydroélectrolytiques 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 ;
 - utiliser les protocoles habituels de traitement antalgique.

3.3.7 Recours aux associations de patients

Les patients et leur famille doivent être informés de l'existence d'une association de patients (Prader-Willi France, <http://www.prader-willi.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.

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.
- 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.
- Évaluer l'opportunité de séjours de rupture pour les patients ou de répit pour les familles.

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 plus dans le suivi.

4.3 Modalités et contenu du suivi

4.3.1 Modalités des consultations

- Les nourrissons doivent être 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.
- Les patients doivent être suivis par un endocrinologue (pédiatre endocrinologue pour les enfants et endocrinologue-diabétologue d'adulte pour les adultes). Celui-ci coordonne une

équipe multidisciplinaire comprenant : diététicienne, ORL et/ou phoniatre, orthopédiste, psychologue ou psychiatre au minimum et si besoin 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.
- Préparation progressive de la transition à la fin de l'adolescence, afin d'organiser le transfert des soins en service adulte, proposant une prise en charge multidisciplinaire adaptée. L'âge optimal n'est pas déterminé mais cette période pourra être envisagée vers l'âge de 18 ans. Le pédiatre s'assurera si possible de la poursuite de la prise en charge de son patient en service adulte. Le dossier médical pédiatrique est transmis au service adulte.
 - 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 complications durant l'enfance et à dépister les complications potentielles à l'âge adulte.
 - Il est recommandé que ces patients, à l'adolescence et à l'âge adulte, bénéficient d'un séjour d'évaluation globale dans un établissement spécialisé EN soins de suite et de réadaptation (hôpital Marin d'Hendaye) pour construire et adapter un projet de vie.

4.3.2 Contenu

À chaque visite :

- évolution staturo-pondérale, taille, poids, IMC (courbes de taille, de poids et d'IMC), stade pubertaire (pilosité pubienne, développement des seins chez la fille, du pénis et des testicules chez le garçon) ;
- chez l'enfant, évolution psychomotrice globale ;
- évaluer le comportement alimentaire et les troubles du comportement ;
- préciser les modalités de la scolarité, de l'insertion sociale, le retentissement de la maladie sur le mode de vie et la famille ;
- examen clinique : lésions cutanées, recherche de scoliose, TA ;

- recherche systématique de ronflements (apparition et/ou aggravation qui justifient une consultation ORL) ;
- 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 ;
- 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 9. Il doit être adapté à l'âge du patient, aux manifestations cliniques, aux complications éventuelles et à l'évolution de la maladie. Ces examens permettent d'évaluer l'efficacité des traitements et de dépister les comorbidités.

4.3.3 Surveillance du traitement par GH (annexes 5 et 6)

4.3.4 Bilan de fin de croissance

Il doit se faire dans un centre de compétence ou de référence.

Il comprend en plus du contenu habituel du suivi :

- une exploration antéhypophysaire complète (IGF-1, 1 test de stimulation de GH si possible, T4L, TSH, LH, FSH, testostérone, œstradiol, cortisol 8 h et cycle si possible, et test de stimulation à l'ACTH, IRM hypophysaire si non faite auparavant ;
- chez la femme, échographie pelvienne ;
- chez l'homme, échographie et palpation testiculaires ;
- ostéodensitométrie et dosage de vitamine D.
- Il est recommandé de réaliser un bilan nutritionnel avec évaluation de la composition corporelle par DPX (ou DEXA) si possible ou par impédancemétrie.
- Il est recommandé de réaliser une évaluation cognitive et psychiatrique si possible dans un établissement de soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisé (hopital Marin d'Hendaye) afin de construire un projet de vie.

5 Diagnostic prénatal

5.1 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).

5.2 Professionnels impliqués

- pédiatre néonatalogue ;
- endocrinologue pédiatre ;
- généticien clinicien ;
- cytogénéticien spécialisé, biologistes spécialisés (biologie moléculaire) ;
- psychologue ayant l'expérience du syndrome de Prader-Willi ;
- gynécologue-obstétricien.

5.3 Circonstances de diagnostic

Le diagnostic prénatal doit être 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 et/ou méthylation. Cette situation est actuellement rare mais sa fréquence augmente. Dans 99 % des cas, il n'y a pas d'autre cas dans la famille.

5.4 Diagnostic

Des tests génétiques peuvent être réalisés sur des échantillons obtenus à partir d'une amniocentèse au cours du dernier trimestre

de grossesse (cas le plus fréquent pour les formes sporadiques avec signes d'appel) ou d'une ponction de villosités chorales dès la 12^e semaine d'aménorrhée (très rares cas familiaux avec risque de récurrence dans les déficits d'empreinte).

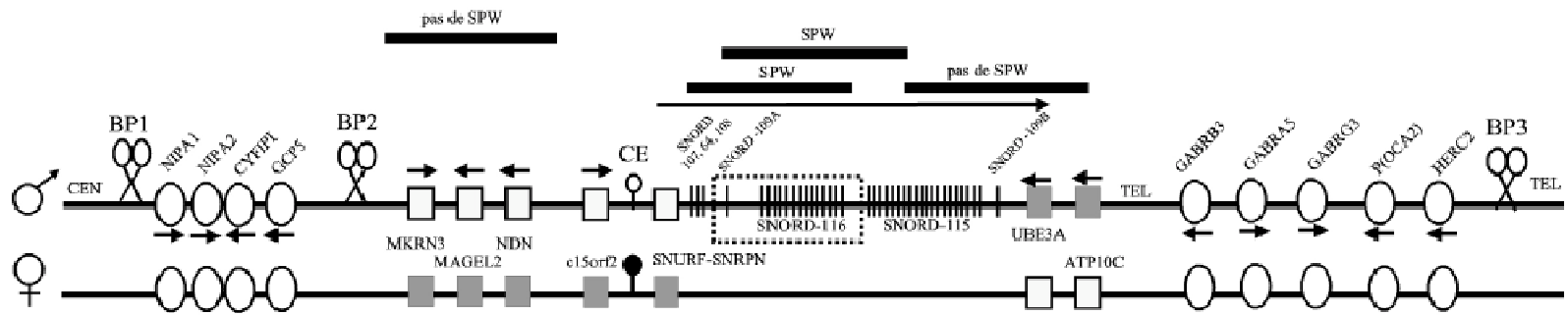
Il est recommandé que l'annonce du diagnostic soit faite en présence d'un médecin qui connaît bien le syndrome.

Annexe 1. Physiopathologie du syndrome de Prader-Willi

1. Maladie de l’empreinte génomique parentale

Le SPW est associé à des dérégulations géniques affectant l’intervalle chromosomique 15q11.q13 porté par le chromosome 15 humain. Cette région génomique contient un groupe de gènes régulés par l’empreinte génomique parentale, un phénomène épigénétique qui conduit à une expression monoallélique dépendante de la transmission parentale des allèles. Par exemple, pour un locus génique donné, seul l’allèle transmis par la mère est transcriptionnellement actif, alors que l’allèle provenant du père – qui peut être génétiquement identique – demeure dans un état silencieux. En ce qui concerne le locus SPW, les gènes MKRN3, MAGEL2, NDN, c15ORF2, SNURF-SNRPN ainsi qu’un grand nombre de gènes de petits ARN nucléolaires de type C/D sont exprimés uniquement à partir de l’allèle paternel, alors que les gènes UBE3A et ATP10C sont actifs exclusivement sur l’allèle maternel. L’expression monoallélique des gènes du locus SPW est sous le contrôle d’un élément en *cis* (centre d’empreinte ou CE), localisé en amont du gène SNURF-SNRPN et dont le fonctionnement est régulé par une méthylation différentielle de l’ADN : les allèles maternels et paternels sont respectivement hyper et hypométhylés. Par des mécanismes complexes encore très mal compris, le CE coordonne à longues distances l’expression de l’ensemble des gènes du locus.

Quatre types de lésions génétiques (ou épigénétiques) à l’origine du SPW ont été décrits : (i) une grande délétion *de novo* (~ 6 Mbase) affectant l’intervalle 15q11.q13 sur le chromosome 15 d’origine paternelle (~ 60-70 % des cas) ; (ii) une disomie uniparentale maternelle du chromosome (mDUP15), c’est-à-dire la présence de deux copies du chromosome 15 d’origine maternelle (~ 25-30 % des cas) ; (iii) des défauts des mécanismes régissant l’empreinte génomique parentale qui conduisent à la perte de l’expression des gènes portés par le chromosome paternel (1 % des cas) ; (iv) de rares translocations réciproques dont le siège est l’allèle paternel du locus SNRPN (quelques cas identifiés à ce jour). L’analyse génétique et moléculaire révèle donc que le SPW résulte de la perte de l’expression d’un (ou de plusieurs) gène(s) exprimé(s) à partir de l’allèle paternel.



Représentation schématique du locus Prader-Willi. Les gènes à expression paternelle et maternelle sont respectivement symbolisés par des carrés blancs et gris (les gènes à expression biallélique sont représentés par des ovales blancs). Les gènes des snoARN C/D sont représentés par des barres verticales. BP1 (*Break point*), BP2 et BP3 indiquent la position des principaux points de cassure : les délétions de type I sont comprises entre BP1 et BP3, alors que celles de type II impliquent BP2 et BP3. Les flèches indiquent le sens de transcription des gènes, et les barres noires horizontales positionnent certaines délétions informatives décrites dans le texte. La région différenciellement méthylée chevauchant le Centre d'empreinte (CE) est symbolisée par un cercle vide (allèle hypométhylation) et un cercle plein (allèle hyperméthylation). La région minimale critique susceptible de contenir un gène d'intérêt majeur pour le SPW (le cluster SNORD116) est encadrée.

2. Les gènes impliqués dans le SPW

L'identité du (des) gène(s) conférant les phénotypes majeurs associés au SPW est largement incertaine et très débattue puisque l'expression de plusieurs gènes est simultanément altérée dans la grande majorité des patients. En d'autres termes, aucune lésion affectant un seul gène de manière non ambiguë, et résumant l'ensemble des phénotypes, n'a été décrite à ce jour. Les gènes NDN, MAGEL2 et MKRN3 ne semblent pas jouer un rôle critique dans la maladie. Cette interprétation est compatible avec l'observation selon laquelle ni l'expression des gènes en amont du locus SNRPN-SNURF ni la méthylation de l'ADN ne paraissent significativement altérées chez les rares patients atteints du SPW avec translocations équilibrées. *A contrario*, l'absence de l'expression des gènes des petits ARN nucléolaires C/D localisés en aval de SNURF-SNRPN chez de tels patients laisse présager que ces derniers contribuent de manière significative au SPW.

Plus récemment, deux microdélétions de 175 kb et 108 kb d'origine paternelle et centrées sur le cluster SNORD116 ont été détectées respectivement chez un patient atteint du SPW et chez un patient non diagnostiqué SPW mais présentant une hyperphagie, une obésité sévère, des difficultés d'apprentissage et un hypogonadisme. Il est donc tentant de proposer que l'absence du cluster SNORD116 joue un rôle direct dans la maladie puisque l'expression des autres gènes du locus n'apparaît pas affectée.

3. Corrélations phénotype-génotype

Dans la région chromosomique du SPW, il y a des gènes soumis à l'empreinte paternelle mais également des gènes soumis à l'empreinte maternelle ainsi que des gènes d'expression biallélique. La relative surexpression ou sous-expression de ces gènes peut expliquer un certain degré de corrélation entre le génotype et le phénotype, comme les différences phénotypiques existant entre les sujets présentant une délétion de type I et de type II, et entre ceux qui ont une délétion et une disomie uniparentale maternelle. En particulier, l'hypopigmentation est présente préférentiellement chez les patients porteurs de délétion. Les patients porteurs de disomie uniparentale maternelle ont moins de caractéristiques physiques faciales et un risque accru de psychose mais ils ont un score d'intelligence verbale (QI verbal) plus important et moins de troubles du comportement que les patients porteurs de délétions. Les capacités intellectuelles, la réussite scolaire, les troubles psychologiques et du comportement sont moins *bons* chez les patients porteurs d'une délétion large, de type I, que chez les patients porteurs d'une délétion de type II ou de disomie uniparentale maternelle. D'autres études seront nécessaires avant de considérer quand et comment adapter ces différences afin d'individualiser la prise en charge à partir du génotype.

Annexe 2. Indications du test ADN de confirmation du diagnostic de SPW

Âge lors de l'évaluation	Caractéristiques suffisantes pour demander un test ADN
De la naissance à 2 ans	- hypotonie avec difficulté de succion
De 2 à 6 ans	- hypotonie avec difficulté de succion - hypotonie avec antécédent de difficulté de succion - retard global du développement - petite taille et/ou retard statural associé à une accélération de la prise pondérale*
De 6 à 12 ans	- hypotonie avec antécédent de difficulté de succion (parfois persistance de l'hypotonie) - retard global du développement - alimentation excessive (hyperphagie, obsession de la nourriture) avec obésité si incontrôlée
De 13 ans à l'âge adulte	- altération des facultés cognitives, habituellement retard mental modéré - alimentation excessive (hyperphagie, obsession de la nourriture) avec obésité centrale si incontrôlée - hypogonadisme hypothalamique et/ou problèmes comportementaux typiques (incluant des crises de colère et des traits obsessionnels et compulsifs)

Source : Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M: Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(11):4183-4197.

Annexe 3. Paramètres respiratoires, données normatives chez l'enfant

	Normes proposées
Index d'apnées obstructives (IAO en nombre/heure)	< 1
Index d'apnées obstructives et hypopnées (IAOH en nombre/heure)	< 1,5
Saturation moyenne en O ₂ (SAO ₂ en %)	> 92
Minimum de saturation en O ₂ (SAO ₂ en %)	> 89
Nombre de désaturations (en nombre/heure)	< 1,4
Pression maximale en CO ₂ (en mmHg)	< 53
% temps de sommeil avec CO ₂ > 50 mmHG	< 20

Note : Il faut 2 cycles respiratoires manquants pour scorer une apnée chez l'enfant. (http://www.sfrms-sommeil.org/IMG/pdf/sfrms_recoR8_-_Copie.pdf).

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 4. Évaluation psychiatrique des patients atteints du SPW

Les troubles du comportement alimentaire sont constants. 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 un comportement alimentaire compulsif et une préoccupation prégnante pour la nourriture qui peut s'atténuer dans un environnement structuré et si l'on stimule d'autres intérêts.

Tous les patients présentent un retard de développement psychomoteur et des déficits neuropsychologiques à des degrés divers, ce qui justifie une évaluation systématique et répétée pour une prise en charge efficiente. Tous les patients atteints du SPW présentent des troubles cognitifs et la plupart ont un déficit intellectuel d'intensité légère ou moyenne. 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 et un bon niveau d'études (ex .: BTS). Cependant quel que soit le niveau, la capacité d'adaptation reste faible et donc l'intégration en milieu ordinaire s'avère difficile, voire impossible.

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.

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. Une protection juridique à l'âge adulte est presque toujours nécessaire.

Les classifications nosographiques habituelles (DSM-IV et CIM-10) ne décrivent pas valablement les troubles psychiatriques de ces patients.

Ils présentent un profil psychopathologique commun auquel peuvent se rajouter des particularités d'organisation psychique (impulsif, compulsif, psychotique) et des états aigus (dépression, agitation) qui dans la plupart des cas nécessitent une thérapie médicamenteuse. Le profil comportemental et psychopathologique est modulé par le génotype (délétion, non-délétion) ce qui justifie son étude systématique. On observe plus souvent des troubles psychotiques

chez les patients qui ne présentent pas de délétion. Tous ces patients ont besoin d'une psychothérapie à visée de soutien individuelle 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.

Ces patients peuvent présenter des conduites d'automutilation (grattage) qu'il faut rechercher et qui peuvent être localisées sur la peau ou l'ensemble des muqueuses (anale, vaginale, nasale, etc.).

Les patients atteints du SPW sont des personnes particulièrement vulnérables fragilisées par leur appétence alimentaire et leur crédulité et donc souvent en situation de victime.

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

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 :
 - retard mental 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) ;
 - pas de sens figuré, importance de faire passer des messages par l'écrit ou le visuel ;
 - absence de sens critique ;
 - difficultés avec temps, espace, 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).
 - sociables mais pas socialisés.
- Troubles du comportement :

- hyperphagie – voisine d'une conduite d'addiction avec dépendance physique et psychique, impossibilité de lutter contre la pulsion ;
 - compulsions (appropriation, accumulation d'objets ou d'aliments – stockage – collections) ;
 - 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).
- Autres troubles :
 - trouble de la vigilance, somnolence diurne (pas toujours en rapport avec apnées du sommeil) ;
 - grattage : baromètre psychologique ;
 - addictions dont tabac.

Annexe 5. Protocole de surveillance d'un traitement par GH chez l'enfant

	Prise en charge et surveillance
Avant le début du traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmation génétique du SPW - Évaluation des taux d'IGF-I et du statut de sécrétion de GH - Évaluation, conseils nutritionnels et composition corporelle (si possible par DEXA) - Contrôle préalable de l'environnement alimentaire, particulièrement si l'enfant est obèse - Évaluation clinique complète incluant l'étude du sommeil, et de la respiration si possible. Si troubles respiratoires du sommeil, ronflement, ou hypertrophie des amygdales et des végétations, l'évaluation ORL et la polysomnographie sont obligatoires - Épreuve d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO), particulièrement si enfant obèse et/ou âgé de plus de 2 ans et histoire familiale de diabète - Information des familles sur le traitement par GH incluant les bénéfices et les risques du traitement et l'importance de la surveillance attentive - Évaluation de la scoliose incluant les radiographies du rachis - Évaluation de l'hypothyroïdie (TSH, T4 libre, T3 libre) et début du traitement hormonal substitutif si besoin

Sous traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluation clinique régulière : poids, taille, IMC, composition corporelle (si possible par DEXA), stade pubertaire, scoliose, IGF-I, et effets secondaires tous les 3-6 mois - HGPO si antécédents d'intolérance au glucose, obésité, ou antécédents familiaux de diabète. Elle doit être systématique après l'âge de 5 ans - Idéalement, évaluation ORL et polysomnographie pendant les 6 premiers mois de traitement. PSG avec étude des temps de latence si suspicion de narcolepsie ou si patients traités par modafinil - Si développement ou dégradation d'un trouble respiratoire nocturne, ronflement ou augmentation de taille des végétations ou des amygdales, consultation ORL, polysomnographie et dosage de l'IGF-I sont recommandés - Radiographies +/- évaluation orthopédique si inquiétude ou doute sur une scoliose - Âge osseux régulier, particulièrement pendant la période pubertaire - Surveillance du bilan thyroïdien - Dosage du sulfate de déhydroépiandrostérone dès l'âge de 5 ans annuellement ou s'il existe une pilosité pubienne avant l'âge de 8 ans - Dosage des stéroïdes en période pubertaire, écho pelvienne en période pubertaire ou si pilosité pubienne - Dosage annuel de la vitamine D
Arrêt du traitement	<ul style="list-style-type: none"> - 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-I 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-I normal - Bilan de fin de croissance

Source : Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M: Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(11):4183-4197.

Annexe 6. Protocole de surveillance d'un traitement par GH chez l'adulte

	Prise en charge et surveillance
Avant le début du traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluation des taux d'IGF-I et du statut de sécrétion de GH - Évaluation, conseils nutritionnels et composition corporelle (si possible par DEXA) - Évaluation clinique complète incluant l'étude du sommeil, et de la respiration si possible. Si troubles respiratoires du sommeil, ronflement, ou hypertrophie des amygdales et des végétations, l'évaluation ORL et la polysomnographie sont obligatoires - Épreuve d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) - Information du patient sur le traitement par GH incluant les bénéfices et les risques du traitement et l'importance de la surveillance attentive - Évaluation de l'hypothyroïdie (TSH, T4 libre, T3 libre) et début du traitement hormonal substitutif si besoin
Sous traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluation clinique régulière : poids, IMC, composition corporelle (si possible par DEXA), IGF-I, et effets secondaires tous les 6 mois - HGPO - Idéalement, évaluation ORL et polysomnographie pendant les 6 premiers mois de traitement. PSG avec étude des temps de latence si suspicion de narcolepsie ou si patients traités par modafinil - Si développement ou dégradation d'un trouble respiratoire nocturne, ronflement ou augmentation de taille des végétations ou des amygdales, consultation ORL, polysomnographie et dosage de l'IGF-I sont recommandés - Surveillance du bilan thyroïdien - Dosage annuel de la vitamine D
Arrêt du traitement	<ul style="list-style-type: none"> - 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-I 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-I normal

Annexe 7. Études ayant évalué le traitement par GH chez des patients adultes atteints du SPW

Auteur, année, pays	Niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Hoybye 2003 Suède	4	17 patients dont 13 avec diagnostic génétique de SPW confirmé et 6 infirmé 50 % ayant un déficit en GH (défini selon normes adultes)	Groupe A : traitement GH injections sous-cutanées de 0,26 mg/j pendant 1 mois puis 0,53 mg/j pendant 17 mois Groupe B : placebo pendant 6 mois puis traitement GH injections sous-cutanées de 0,53 mg/jour pendant 12 mois	Composition corporelle : % de masse grasse et poids de la masse musculaire	Diminution de la masse grasse de 2,5 % ($p < 0,01$) et augmentation de la masse musculaire de 2,2 kg ($p < 0,05$)

Guide médecin – PNDS « Syndrome de Prader-Willi »

Auteur, année, pays	Niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Hoybye 2004 Suède	2	17 SPW âge moyen 25 ans [17 à 32 ans] 100 % ayant un déficit en GH (défini selon normes adultes)	Groupe A : traitement GH injections sous-cutanées de 0,26 mg/j pendant 1 mois puis 0,53 mg/j pendant 17 mois Groupe B : placebo pendant 6 mois puis traitement GH injections sous-cutanées de 0,53 mg/jour pendant 12 mois	Mesure du taux d'adiponectine (marqueur de l'obésité et du syndrome métabolique) au cours du traitement par GH	Pas de diminution des taux d'adiponectine
Hoybye 2005 Suède	4	6 SPW âgés de 19 à 37 ans 100 % ayant un déficit en GH (défini selon normes adultes)	Traitement GH : injections sous cutanées 0,53 mg/j pour 5 patients et 0,8 mg/j pour 1 patient pendant 12 mois	Mesure de la réponse lipolytique au cours de la nuit et en réponse immédiate à 1 injection de GH (0,8 mg)	Pas de changement des taux de glycérol et de lactate entre le début et 12 mois de traitement

Guide médecin – PNDIS « Syndrome de Prader-Willi »

Auteur, année, pays	Niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Hoybye 2006 Suède	4	12 SPW âge moyen 23,5 ans (de 17 à 37 ans) Déficit en GH non précisé	Traitement GH : injections sous cutanées 0,5 mg/j pour 10 patients, 0,2 mg/j pour 1 patient, 0,6 mg/j pour 1 patient pendant 12 mois	Évolution IMC, composition corporelle et marqueurs de l'inflammation	Diminution de la masse grasse ($p < 0,05$) et augmentation de la masse musculaire ($p < 0,05$) Pas de modification des taux des marqueurs de l'inflammation (IL6, HCRP, TNF α)
Hoybye 2007 Suède	4	6 patients avec diagnostic génétique de SPW confirmé Déficit en GH non précisé	Traitement GH : de 0,2 à 0,5 mg/j pendant 5 ans	Évolution IMC, composition corporelle	Pas de modification de l'IMC Augmentation de la masse musculaire ($p < 0,03$) Pas de diminution significative de la masse grasse

Guide médecin – PNDIS « Syndrome de Prader-Willi »

Auteur, année, pays	Niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Bertella 2007 Italie	4	13 SPW (7 H, 6 F) âge moyen 27,1 ± 4,6 ans 77 % ayant un déficit en GH (défini selon normes adultes)	Traitement GH : injections quotidiennes sous-cutanées de GH, 0,04 mg/kg/sem pendant 1 mois puis 0,08 mg/kg/sem pendant 11 mois	Scores et sous-scores des questionnaires de qualité de vie et bien-être psychologique (PGWBI et SF-36) administrés aux patients et aux parents, au début et après 6, 12 et 24 mois de traitement GH	- Questionnaire PGWBI : amélioration score total et certains sous-scores après 6, 12 et 24 mois de traitement GH - Questionnaire SF-36 : amélioration score total et certains sous-scores après 6, 12 et 24 mois de traitement GH

Auteur, année, pays	Niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Marzullo 2007 Italie</p>	<p>4</p>	<p>13 SPW d'âge moyen $26,9 \pm 1,2$ ans 38 % ayant un déficit en GH (défini selon normes adultes)</p>	<p>Traitement GH : injections quotidiennes sous- cutanées de GH, $0,3 \pm 0,008$ mg/j pendant 1 mois puis $0,96 \pm 0,004$ mg/j pendant 11 mois</p>	<p>Mesure paramètres métaboliques, composition corporelle, échocardiographie, cardioscintigraphie</p>	<p>Diminution de la CRP ($p < 0,05$) Augmentation de la masse musculaire ($p < 0,001$), diminution de la masse grasse ($p < 0,05$) et diminution de la masse grasse viscérale ($p < 0,001$) Augmentation de la masse du ventricule gauche chez 61% des patients à 12 mois ($p < 0,05$) Pas de modification de la fonction diastolique Valeurs stables de la fraction d'éjection du ventricule gauche et diminution de la fraction d'éjection du ventricule droit ($p < 0,05$).</p>

Auteur, année, pays	Niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Mogul 2008 USA	4	38 SPW âgés de 30,5 ± 1,5 ans 89 % ayant un déficit en GH (défini selon normes adultes)	Traitement par GH : injections sous-cutanées quotidiennes (dose médiane 0,6 mg/j) pendant 12 mois	Mesure paramètres métaboliques, composition corporelle	Augmentation de la masse musculaire (p < 0.0001), diminution de la masse grasse (p < 0,025) Pas d'anomalie du métabolisme glucidique Pas d'augmentation de l'incidence du syndrome métabolique Normalisation des taux de T3 totale

Auteur, année, pays	Niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Gondoni 2008 Italie</p>	<p>4</p>	<p>12 SPW (7 H, 5 F) âge moyen 26.4 ± 4.4 ans 33 % ayant un déficit en GH (défini selon normes adultes)</p>	<p>Traitement GH : injections quotidiennes sous- cutanées de GH dose moyenne 0,9 ± 0,14 mg/j pendant 12 mois</p>	<p>Analyse composition corporelle et performance physique après 6 et 12 mois de traitement GH</p>	<p>- Composition corporelle : augmentation de la masse musculaire après 6 mois (p < 0,0001) et 12 mois (p < 0,005) Réduction de la masse grasse après 6 et 12 mois (p < 0,02) - Performance physique : augmentation des équivalents métaboliques de 16 % après 6 mois et de 19 % après 12 mois de traitement (p < 0,001)</p>

Auteur, année, pays	Niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Sode-Carlsen 2010 Danemark, Norvège, Suède</p>	<p>1</p>	<p>46 SPW (21 H, 25 F) âge moyen 28 ans (de 16 à 41 ans) 13 % ayant un déficit en GH (défini selon normes adultes)</p>	<p>Groupe A : traitement GH injections sous-cutanées de 0,3 mg/j (ou 0,4 mg/j si >100kg) pendant 4 semaines puis 0.6 mg/jour (ou 0,8mg/j si > 100kg) pendant 11 mois Groupe B : placebo pendant 12 mois</p>	<p>Analyse par scanner de la composition corporelle de l'abdomen et de la cuisse et analyse par DEXA de la composition corporelle globale après 12 mois</p>	<p>Scanner : réduction de la masse grasse viscérale (p = 0,004), de la masse grasse sous-cutanée abdominale (p = 0,003) et de la masse grasse au niveau de la cuisse (p = 0,013) Augmentation de la masse musculaire de la cuisse (p = 0,005) DEXA : augmentation de la masse musculaire totale (p = 0,005) et réduction de la masse grasse totale (p < 0,001)</p>

Annexe 8. Centres de référence et de compétence narcolepsie et hypersomnie

Région	Type du centre	Téléphone
Alsace - Strasbourg - Hospices civiles - Pr Patrice BOURGIN	Compétence	03 88 11 63 12
Aquitaine - Bordeaux - CHU Pellegrin - Pr Pierre PHILIP	Référence	05 56 79 55 13
Bourgogne - Dijon - CHU - Dr Martine LEMESLE	Compétence	03 80 29 37 53
Bretagne - Brest - CHU - Dr Brigitte ESNAUT	Compétence	02 98 22 33 33
Centre - Tours - CHU - Dr Brigitte LUCAS	Compétence	02 47 47 37 23 ou 24
Île-de-France		
Paris - CHU Pitié-Salpêtrière - Dr Isabelle ARNULF	Référence - adulte	01 42 16 77 01 ou 02
Paris - CHU Robert-Debré - Dr Michel LECENDREUX	Référence - enfant	01 40 03 22 92
Paris - CHU Hôtel-Dieu - Pr Damien LEGER	Référence - adulte	01 42 34 82 43
Garches - CHU Poincaré - Dr Antonia QUERA- SALVA	Référence - adulte	01 47 10 77 81
Languedoc-Roussillon		
Montpellier - CHU Gui-de-Chauliac - Pr Yves DAUVILLIERS	Référence Coordonnateur national	04 67 33 72 40
Midi-Pyrénées - Toulouse - CHU Ranguel - Dr Michel TIBERGE	Compétence	05 61 32 26 98
Nord-Pas-de-Calais - Lille – CHU Salengro - Dr Christelle MONACA	Compétence	03 20 44 59 62
Pays de la Loire - Nantes - CHU- □Dr NOGUES ; Angers - CHU - Dr MESLIER – Laval – Dr DESJOBERT	Compétence	02 40 16 54 95
Poitou-Charentes - Poitiers – CHU – Pr Joël PAQUEREAU et Jean-Yves NEAU	Compétence	05 49 44 43 87
PACA - Marseille – CHU la Timone - Dr REY	Compétence	04 91 38 47 76
Rhône-Alpes		
Lyon - Hôpital couple-mère-enfant - □Dr Patricia FRANCO	Référence - enfant	04 27 85 60 52
Lyon - CHU neuro-cardiologique - □Dr Hélène BASTUJI	Compétence - adulte	04 72 35 71 68

Annexe 9. Protocole de suivi des patients atteints du SPW

	Petite enfance (0-3 ans)	Enfance et adolescence	Adulte
Taille, poids, IMC	Recherche d'un ralentissement de la croissance et d'une prise pondérale inadéquate (trop faible ou trop forte) ; tous les 3 mois la 1 ^{re} année, puis tous les 6 mois sauf en cas d'aggravation ou de complication de l'obésité	Au minimum 2 fois/an	Au minimum 2 fois/an
Évaluation de la prise alimentaire (déglutition et comportement alimentaire)	Systématique à chaque consultation	Systématique à chaque consultation	Systématique à chaque consultation
Évaluation de l'hypotonie et du développement psychomoteur	Systématique à chaque consultation	Systématique à chaque consultation	-
Recherche de signes évocateurs d'une scoliose	Systématique à chaque consultation	Systématique à chaque consultation	Systématique à chaque consultation
Recherche de signes respiratoires (apnées, ronflements, stridor)	Systématique à chaque consultation	Systématique à chaque consultation	Systématique à chaque consultation
Évaluation de l'aptitude à l'effort	-	Si nécessaire (obésité très sévère)	1 fois au moins
Consultation phoniatre	Systématique, au moins 1 fois	Systématique, au moins 1 fois	1 fois si le patient n'a jamais eu d'évaluation

Guide médecin – PNDS « Syndrome de Prader-Willi »

Radioscopie de la déglutition	Si fausses routes ou alimentation par sonde nasogastrique de plus de 2 mois après consultation spécialisée	-	-
Suivi diététique	Adaptation des apports caloriques à la prise pondérale (IMC) ; tous les 6 mois	Adaptation des apports caloriques à la prise pondérale (IMC) ; tous les 6 mois	Adaptation des apports caloriques à la prise pondérale (IMC) ; tous les 6 mois au moins
Suivi orthophonique	Bilan très précoce ; tous les 3 mois la 1 ^{re} année, puis tous les 6 mois	Évaluation annuelle au minimum	Si nécessaire
Évaluation psychomotrice et des fonctions cognitives	Bilan très précoce ; tous les 3 mois la 1 ^{re} année, puis tous les 6 mois	Évaluation annuelle au minimum	1 fois au moins et si possible annuellement
Examen de la peau	Systématique à chaque consultation	Systématique à chaque consultation	Systématique à chaque consultation
Examen clinique des organes génitaux externes	Systématique à chaque consultation	Systématique à chaque consultation	Si nécessaire
Âge osseux	-	1 fois par an	-
Hémogramme	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an
Bilan métabolique : glycémie à jeun, insulinémie à jeun, HbA1c, cholestérol total, TG, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, uricémie, créatininémie, ASAT, ALAT, γ GT, CRP, bilirubine totale et conjuguée	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an
Bilan thyroïdien (T4L, TSH)	2 fois par an	1 fois par an	1 fois par an
Dosage de la ghreline	2 fois par an	1 fois par an	Au moins 1 fois

Guide médecin – PNDS « Syndrome de Prader-Willi »

Cortisol 8 h, test de stimulation à l'ACTH, cycle du cortisol	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an
Évaluation métabolisme osseux : calcémie, phosphorémie, 25-OHD3, phosphatases alcalines, parathormone	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an
Dosage inhibine B, AMH	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an
Test LHRH	-	Avant l'induction pubertaire et au cours du traitement par stéroïdes	En fonction des besoins
Dosage de la DHA, DHA-S	-	Si pilosité pubienne d'apparition précoce	-
Échographie pelvienne	-	Avant l'induction pubertaire et au cours du traitement par stéroïdes	En fonction des besoins
Échographie testiculaire	-	Avant l'induction pubertaire et au cours du traitement par stéroïdes	En fonction des besoins
Dosage d'œstradiol, de testostérone	-	Avant l'induction pubertaire et au cours du traitement par stéroïdes	Si signes cliniques de surdosage
DEXA : - composition corporelle - DMO	-	- Évaluation régulière si possible - Évaluation régulière si possible	- Au moins 1 fois - Tous les 2 ou 3 ans selon contexte

Guide médecin – PNDS « Syndrome de Prader-Willi »

Polysomnographie +/- étude des temps de latence d'endormissement diurne	Systématique, au moins 1 fois	Au moins 1 fois et si signes cliniques avec étude des temps de latence si nécessaire	Au moins 1 fois et si signes cliniques avec étude des temps de latence si nécessaire
IRM cérébrale et hypothalamo-hypophysaire	-	Au moins 1 fois	Au moins 1 fois
Échographie cardiaque	-	Si obésité sévère ou signes cliniques	Au moins 1 fois
Consultation ophtalmologique	Systématique, au moins 1 fois	Évaluation annuelle au minimum	Au moins 1 fois
Consultation dentaire et orthodontique	Systématique, au moins 1 fois	Évaluation annuelle au minimum	1 ou 2 fois par an
Consultation orthopédique	Systématique, au moins 1 fois/an	1 fois/an et plus fréquente si signes cliniques	Au moins 1 fois et si signes cliniques
Radiographie de la colonne vertébrale	Si signes cliniques	Si signes cliniques	Si signes cliniques

Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire

1. Méthode

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »⁵. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS. Une liste des actes et prescriptions (LAP) a été définie à partir du PNDS.

1.1 Rédaction du PNDS

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par le centre de référence. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un président est désigné pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet du centre de référence. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de travail rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture.

Le groupe de lecture est constitué par le centre de référence selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail qui rédige la version finale du PNDS.

1.2 Rédaction de la LAP

Le groupe de travail a élaboré à partir du PNDS une première version de LAP. Cette version a été discutée au cours d'une réunion organisée par la HAS incluant des représentants du groupe de travail, des associations de patients et les caisses d'Assurance maladie (Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, Régime social des indépendants, mutualité sociale agricole).

⁵ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

1.3 Validation par les instances de la HAS

La version finale du PNDS (accompagné de l'argumentaire) et celle de la LAP sont discutées par la commission *ALD et qualité du parcours de soins*. À sa demande, le PNDS et/ou la LAP peuvent être revus par le groupe de travail.

Le Collège de la HAS valide le PNDS et la LAP et autorise leur diffusion.

2. Recherche documentaire

2.1 Sources d'informations

2.1.1 Base de données bibliographiques automatisées

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis).

2.1.2 Autres sources

- articles et documents indiqués par les experts consultés ;
- bibliographies des articles et documents sélectionnés.

2.2 Stratégie de recherche

Ce protocole national de diagnostic et de soins est basé sur des recommandations publiées en novembre 2008 (Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4183-97). La recherche documentaire a été complétée par les études publiées sur la période 2008-2010 sauf pour le traitement par GH chez l'adulte où elle portait sur les 10 dernières années.

Les auteurs des recommandations internationales publiées en 2008 avaient effectué une recherche bibliographique extensive qui avait abouti à la sélection de 170 références.

Tableau 3. Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / Sujet	Période de recherche	Nombre total de références obtenues	Nombre d'articles sélectionnés	Nombre d'articles retenus
<p>Termes utilisés</p> <p>Syndrome de Prader Willi</p> <p>Search: ("Prader-Willi Syndrome"[Mesh] OR (Willi[title/abstract] AND Prader[title/abstract]) OR syndromic obesity[title/abstract]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND (((("Guidelines as topic"[mesh terms] OR health planning guidelines[MeSH Terms] OR recommendation*[title] OR guideline*[title] OR practice guideline[publication type] OR guideline[Publication Type] OR "Consensus Development Conferences as topic"[mesh terms] OR "Consensus Development Conferences, NIH as topic"[MeSH Terms] OR Consensus Development Conference[publication type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR ("Practice Guidelines as topic"[MeSH] OR "meta-analysis as topic"[mesh terms] OR metaanalysis[title] OR meta-analysis[title] OR "meta analysis"[title] OR meta-analysis[Publication Type] OR "systematic review"[title/abstract] OR systematic overview[title] OR systematic literature review[title] OR cochrane database syst rev/journal OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as topic"[MeSH] OR random*[title] OR "randomized controlled trials as topic"[mesh terms] OR "random allocation"[mesh terms] OR "double-blind method"[mesh terms] OR "single-blind method"[mesh terms] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "cross-over studies"[mesh terms] OR</p>	01/2000-04/2010	M : 160	66	31

Guide médecin – PNDS « Syndrome de Prader-Willi »

"cohort studies"[mesh terms] OR "cohort study"[title] OR "cohort studies"[title] OR "longitudinal studies"[mesh terms] OR "follow-up studies"[mesh terms] OR "prospective studies"[mesh terms] OR "Comparative Study"[Publication Type] OR "Clinical Trials as topic"[MeSH:noexp] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "Case-Control Studies"[MeSH] OR "Retrospective Studies"[MeSH] OR clinical trial[title] OR retrospective stud*[title] OR comparative stud*[title]) AND ("2008/01"[PDat] : "3000"[PDat])) OR (("2000/01"[PDat] : "3000"[PDat]) AND ("Human Growth Hormone"[Mesh] OR Growth Hormone[title/abstract] OR GH[title/abstract] OR somatotropin[title/abstract]) AND ("Adult"[Mesh] OR adult[title/abstract] OR middle age[title/abstract] OR adulthood[title/abstract])) OR ("modafinil "[Substance Name] OR modiodal OR modafinil) OR (("Gonadal Disorders"[Mesh] OR hypogonadism[title] OR induction of puberty[title/abstract]) AND ("Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR childhood[title/abstract] OR child[title/abstract] OR Adolescent[title/abstract] OR teenager*[title/abstract] OR infancy[Title/abstract] OR children[title/abstract]) AND ("2000/01"[PDat] : "3000"[PDat])) OR (("2000/01"[PDat] : "3000"[PDat]) AND ("Disorders of Excessive Somnolence"[Mesh] OR Hypersomnia*[title/abstract] OR narcolep*[title/abstract]))))

Prader-Willi				
Search: ("Prader-Willi "[Mesh])	01/2008 - 04/2010	M : 228	94	23
Autre source (recommandations bonnes pratiques cliniques)				1
Article en cours de publication				1
Recherche Prader-Willi, GH, Adulte				4
	Total	01/2000 -	158	60

M:

Medline

Participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par Mme Catherine Molinas-Cazals, centre de référence du syndrome de Prader-Willi, hôpital des enfants, Toulouse, sous la direction du Pr Maïté Tauber, en liaison avec Mme Valérie Lindecker-Cournil, chef de projet au service des bonnes pratiques professionnelles à la Haute Autorité de Santé.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe de rédaction

Mme Catherine Molinas-Cazals, assistant de recherche clinique, Toulouse

Pr Maïté Tauber, pédiatre, Toulouse

Groupe de travail

Pr Maïté Tauber, pédiatre, Toulouse

Dr Denise Thuilleaux, psychiatre, Hendaye

Dr Graziella Pinto, pédiatre, Paris

Dr Muriel Coupaye, endocrinologue, Paris

Dr Patricia Franco, pédiatre, Lyon

Dr Pascale Fichaux-Bourin, phoniatre, Toulouse

Mme Catherine Beitia-Pochulu, diététicienne, Hendaye

Mme Christine Chirossel, représentant de l'association Prader-Willi France, Grenoble

Groupe de lecture

Dr Pascal Barat, pédiatre, représentant SFEDP, Bordeaux

Dr Sabine Baron, pédiatre, Nantes

Dr Anne-Marie Bertrand, pédiatre, représentant SFEDP, Besançon

Dr Eric Bieth, généticien, Toulouse

Dr Hélène Bony Trifunovic, pédiatre, Amiens

Pr Philippe Chanson, endocrinologue, représentant SFE, Paris

M. Pierre Copet, psychologue, Hendaye

Dr Gwenaëlle Diene, pédiatre, Toulouse

Mlle Mélanie Glattard, psychologue, Toulouse

Dr Joséba Jauregui, psychiatre, Hendaye

Mme Delphine Joly-Pottuz, diététicienne, Toulouse

Mme Isabelle Jouhet, psychomotricienne, Tournefeuille

Dr François Kurtz, pédiatre, représentant SFEDP, Saint-Avoid

Dr Florence Labrousse, endocrinologue-diabétologue, Toulouse

Dr Françoise Lorenzini, endocrinologue-diabétologue, Toulouse

Melle Carine Mantoulan, docteur en psychologie, Toulouse
Dr Anne Moncla, généticienne, Marseille
Mme Héloïse Pardo, psychomotricienne, Bayonne
Dr Christine Poitou, endocrinologue, Paris
Dr Célia Lloret Linares, endocrinologue, Paris
Dr Sandrine Pontier, pneumologue, Toulouse
Mme Michèle Puech, orthophoniste, Toulouse
Dr Olivier Puel, pédiatre, Pessac
Pr Patrick Ritz, nutritionniste , Toulouse
Pr Bernadette Rogé, professeur en psychologie, Toulouse
Dr Abdallah Tizzeggaghine, pédiatre, Avignon
Dr Michel Vignes, pédopsychiatre, Toulouse
Dr Kathy Wagner, pédiatre, Nice

Coordonnées du centre de référence, des centres de compétence du syndrome de Prader-Willi et de l'association de patients

Centres de référence du syndrome de Prader-Willi

Coordonnateur :

Pr M Tauber - Équipe Endocrinologie

Hôpital des enfants, 330 avenue de Grande Bretagne, TSA 70034 - 31059 Toulouse Cedex 9

Tél : 05 34 55 86 98

Site internet : www.chu-toulouse.fr/-prader-willi-

Autres sites

Service d'endocrinologie pédiatrique

Hôpital Necker-Enfants malades, 149 rue de Sèvres - 75743 Paris Cedex 15

Tél : 01 44 49 48 02

Service nutrition

Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris

Tél : 01 42 17 78 31

Hôpital Marin d'Hendaye, BP 40139 - 64701 Hendaye Cedex

Tél : 05 59 48 08 21

Centres de compétence

Amiens

Dr Hélène Bony-Trifunovic

Service pédiatrie- grands enfants et adolescence

Hôpital Nord, place Pauchet - 80054 Amiens Cedex 1

Tél : 03 22 66 82 66

Angers

Pr Patrice Rodien

Endocrinologie-diabétologie-nutrition-médecine C

CHU Angers, 4 rue Larrey - 49933 Angers Cedex 9

Tél : 02 41 35 79 30

Besançon

Dr Anne-Marie Bertrand

Pédiatrie 1

CHU Saint-Jacques, place Saint-Jacques - 25030 Besançon Cedex

Tél : 03 81 21 81 34

Bordeaux

Pr Antoine Tabarin

Unité d'endocrinologie adulte

Hôpital Haut-Lévêque, bâtiment USN, avenue Magellan - 33604
Pessac

Tél : 05 57 65 64 24

Brest

Pr Véronique Kerlan

Service d'endocrinologie-diabétologie-maladies métaboliques

CHU Brest

Hôpital de la Cavale-Blanche - 29609 Brest Cedex

Tél : 02 98 34 71 19

Caen

Pr Yves Reznic

Service d'endocrinologie et maladies métaboliques

CHU Côte-de-Nacre, avenue de la Côte-de-Nacre - 14033 Caen
Cedex

Tél : 02 31 06 45 86

Clermont-Ferrand

Pr Igor Tauveron

Endocrinologie

Hôpital Gabriel-Montpied, CHU Clermont-Ferrand - 63003 Clermont-
Ferrand

Tél : 04 73 75 15 33

Dijon

Pr Frédéric Huet

CHU Dijon

Hôpital des enfants - Service de pédiatrie, 10 boulevard du Maréchal-
de-Lattre-de-Tassigny - 21034 Dijon Cedex

Tél : 03 80 29 34 15

Grenoble/Saint Etienne

Pr Olivier Chabre

Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition

CHU Grenoble, hôpital Albert -Michallon - 38043 Grenoble Cedex 09

Tél : 04 76 76 51 65

Lille

Dr Jacques Weill

Endocrinologie pédiatrique

Hôpital Jeanne de Flandre - 59037 Lille Cedex

Tél : 03 20 44 46 95

Limoges

Pr Anne Lienhardt-Roussie

Service d'endocrinologie Pédiatrique
Département de pédiatrie médicale
Hôpital mère-enfant - 8 avenue Dominique-Larrey - 87042 Limoges
Cedex
Tél : 05 55 05 63 58

Lyon

Pr Marc Nicolino

Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques
Division de pédiatrie & Inserm U870
Hôpital femme-mère-enfant
Groupement hospitalier Est - 59 boulevard Pinel - 69677 Lyon/Bron
Cedex
Tél : 04 72 12 95 25

Marseille

Pr Thierry Brue

Unité d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques
Hôpital de la Timone, 264 rue Saint-Pierre - 13385 Marseille Cedex 5
Tél : 04 91 38 77 24

Montpellier

Pr Charles Sultan

CHU Montpellier
Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, service de pédiatrie 1, 191 avenue du
Doyen-Giraud - 34295 Montpellier Cedex 5
Tél : 04 67 33 66 55

Nancy

Pr Bruno Leheup

Service de médecine infantile III et de génétique clinique
Hôpital des enfants, rue du Morvan - 54511 Vandœuvre
Tél : 03 83 15 45 00

Nantes

Pr Bernard Charbonnel

Clinique d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition
Hôtel-Dieu, 1 place Alexis-Ricordeau - 44093 Nantes Cedex 1
Tél : 02 40 08 31 05

Nice

Pr Patrick Fénichel

Service d'endocrinologie-reproduction-diabétologie-lipidologie
CHU Nice - hôpital de l'Archet, 15 route Saint-Antoine-de-Ginestière,
BP 3079 - 06202 Nice Cedex 3
Tél : 04 92 03 55 19

Région parisienne

Service d'endocrinologie-diabétologie

CHU Robert-Debré, 48 boulevard Serrurier - 75019 Paris

Tél : 01 40 03 41 20

Service d'endocrinologie pédiatrique

Explorations fonctionnelles endocriniennes

Hôpital Armand-Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold-Netter - 75571 Paris Cedex

Tél : 01 44 73 66 31

Service d'endocrinologie diabétologie

CHI Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 10 rue du Champ-Gaillard, BP 3082 - 78303 Poissy Cedex

Tél : 01 39 27 56 00

Reims

Pr Brigitte Delemer

CHU Reims

Hôpital Robert-Debré, avenue du Général-Koenig - 51092 Reims Cedex

Tél : 03 26 78 77 19

Rouen

Pr Eric Mallet

Département de Pédiatrie Médicale

CHU Rouen, hôpital charles-nicolle, 1 rue Germont - 76031 Rouen

Tél : 02 32 88 82 16

Strasbourg

Pr Nathalie Gauthier-Jeandidier

Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques

CHU Strasbourg, 1 place de l'Hôpital - 67091 Strasbourg Cedex

Tél : 03 88 11 66 03

Tours

Pr Pierre Lecomte

Service d'endocrinologie et diabétologie

CHRU Tours - 37044 Tours Cedex 9

Tél : 02 47 47 38 06

Association Prader-Willi France

Siège social

c/o Jean-Claude Laigneau, 7 chemin du Costil-Morin - 50740 Carolles

Tél : 02 33 51 37 73

<http://www.prader-willi.fr/>

Références bibliographiques

Akefeldt A. Water intake and risk of hyponatraemia in Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2009;53(6):521-518.

Bertella L, Mori I, Grugni G, Pignatti R, Ceriani F, Molinari E, Ceccarelli A, Sartorio A, Vettor R, Semenza C. Quality of life and psychological well-being in GH-treated, adult PWS patients: a longitudinal study. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51(4):302-311.

Bigi N, Faure JM, Coubes C, Puechberty J, Lefort G, Sarda P, Blanchet P. Prader-Willi syndrome: is there a recognizable fetal phenotype? *Prenat Diagn* 2008; 28(9):796-799.

Brambilla P, Crino A, Bedogni G, Bosio L, Cappa M, Corrias A, Delvecchio M, Di Candia S, Gargantini L, Grechi E et al. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010 Jan 18 [Epub ahead of print].

Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, McAllister CJ, Goldstone AP. The transition between the phenotypes of Prader-Willi syndrome during infancy and early childhood. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52(6):e88-93.

Butler MG, Brandau DT, Theodoro M, Garg U. Cortisol levels in Prader-Willi syndrome support changes in routine care. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(2):138-139.

Camfferman D, McEvoy RD, O'Donoghue F, Lushington K. Prader

-Willi Syndrome and excessive daytime sleepiness. *Sleep Med Rev* 2008; 12(1):65-75.

Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long-Term Growth Hormone Therapy Changes the Natural History of Body Composition and Motor Function in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(3):1131-1136.

Cochen De Cock V, Diene G, Molinas C, Dauriac-Le Masson V, Kieffer I, Mimoun E, Tiberge M, Tauber M. Efficacy of Modafinil on Excessive Daytime Sleepiness in Prader-Willi Syndrome. *Am J Med Genet* 2010 (En cours de publication).

Copet P, Jauregi J, Laurier V, Ehlinger V, Arnaud C, Cobo AM, Molinas C, Tauber M, Thuilleaux D. Cognitive profile in a large french cohort of adults with Prader-Willi syndrome: differences between genotypes. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54(3):204-215.

Crino A, Di Giorgio G, Schiaffini R, Fierabracci A, Spera S, Maggioni A, Gattinara GC. Central precocious puberty and growth hormone deficiency in a boy with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2008; 167(12):1455-1458.

de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, Joosten KF, de Jong FH, Sweep FC, Hokken-Koelega AC. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-

Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5):1649-1654.

de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Duivenvoorden HJ, Otten BJ, Hokken-Koelega AC. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4):1274-1280.

de Lind van Wijngaarden RF, Joosten KF, van den Berg S, Otten BJ, de Jong FH, Sweep CG, de Weerd AW, Hokken-Koelega AC. The relationship between central adrenal insufficiency and sleep-related breathing disorders in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(7):2387-2393.

de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Otten BJ, van Mil EG, Rotteveel J, Odink RJ, van Leeuwen M, Haring DA, Bocca G, Mieke Houdijk EC et al. Bone mineral density and effects of growth hormone treatment in prepubertal children with Prader-Willi syndrome: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(10):3763-3771.

de Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA, Otten BJ, van Mil EG, Rotteveel J, Odink RJ, Bindels-de Heus GC, van Leeuwen M, Haring DA et al. Efficacy and Safety of Long-Term Continuous Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(11):4205-4215.

de Lind van Wijngaarden RF, Cianflone K, Gao Y, Leunissen RW,

Hokken-Koelega AC. Cardiovascular and Metabolic Risk Profile and Acylation-Stimulating Protein Levels in Children with Prader-Willi Syndrome and Effects of Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4):1758-1766.

Diene G, de Gauzy JS, Tauber M. Is scoliosis an issue for giving growth hormone to children with Prader-Willi syndrome? *Arch Dis Child* 2008; 93(12):1004-1006.

Dykens EM, Roof E. Behavior in Prader-Willi syndrome: relationship to genetic subtypes and age. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49(9):1001-1008.

Eiholzer U, Meinhardt U, Rousson V, Petrovic N, Schlumpf M, l'Allemand D. Developmental profiles in young children with Prader-Labhart-Willi syndrome: effects of weight and therapy with growth hormone or coenzyme Q10. *Am J Med Genet A* 2008; 146(7):873-880.

Eldar-Geva T, Hirsch H, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(2):377-384.

Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Rabinowitz R, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary ovarian dysfunction contributes to the hypogonadism in women with Prader-Willi Syndrome. *Horm Res* 2009; 72(3):153-159.

Fan Z, Greenwood R, Fisher A, Pendyal S, Powell CM. Characteristics and frequency of seizure disorder in 56 patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(7):1581-1584.

Feigerlova E, Diene G, Conte-Auriol F, Molinas C, Gennero I, Salles JP, Arnaud C, Tauber M. Hyperghrelinemia precedes obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7):2800-2805.

Festen DA, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(3):443-451.

Fichaux-Bourin P, Diene G, Glattard M, Tauber M. Préconisation d'éducation précoce pour les enfants porteurs d'un syndrome de Prader-Willi. *Rev Larygol Otol Rhinol* 2009; 130(1):35-40.

Franco P, Challamel MJ. Recommandations SFRMS de bonnes pratiques cliniques n° 8 : Procédure de réalisation et d'analyse d'un enregistrement de sommeil chez l'enfant. (http://www.sfrms-sommeil.org/IMG/pdf/sfrms_recoR8_-_Copie.pdf)

Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11):4183-4197.

Goldstone AP, Beales PL. Genetic obesity syndromes. *Front Horm Res* 2008; 36:37-60.

Gondoni LA, Vismara L, Marzullo P, Vettor R, Liuzzi A, Grugni G. Growth hormone therapy improves exercise capacity in adult patients with Prader-Willi syndrome. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(9):765-772.

Grugni G, Crino A, Bertocco P, Marzullo P. Body fat excess and stimulated growth hormone levels in adult patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(4):726-731.

Haugen G, Ronnestad A, Kroken M. Variations in fetal phenotype in Prader-Willi syndrome. *Prenat Diagn* 2009; 29(3):294.

Heidemann S, Plendl H, Vater I, Gesk S, Exeler-Telker JR, Grote W, Siebert R, Caliebe A. Maternal uniparental disomy 15 in a fetus resulting from a balanced familial translocation t(2;15)(p11;q11.2). *Prenat Diagn* 2010; 30(2):183-185.

Heitink MV, Sinnema M, van Steensel MA, Schrandt-Stumpel CT, Frank J, Curfs LM. Lymphedema in Prader-Willi syndrome. *Int J Dermatol* 2008; 47 (S1):42-44.

Hinton EC, Isles AR, Williams NM, Parkinson JA. Excessive appetitive arousal in Prader-Willi syndrome. *Appetite* 2010; 54(1):225-228.

Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary Testicular Dysfunction is a Major Contributor to Abnormal

Pubertal Development in Males with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(7):2262-2268.

Høybye C, Hilding A, Jacobsson H, Thorén M. Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol* 2003; 58(5):653-661.

Høybye C, Bruun JM, Richelsen B, Flyvbjerg A, Frystyk J. Serum adiponectin levels in adults with Prader-Willi syndrome are independent of anthropometrical parameters and do not change with GH. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(4):457-461.

Høybye C, Thorén M, Böhm B. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2005; 49(4):245-252.

Høybye C. Inflammatory markers in adults with Prader-Willi syndrome before and during 12 months growth hormone treatment. *Horm Res* 2006; 66(1):27-32.

Høybye C. Five-years growth hormone (GH) treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 2007, 96(3):410-413.

Lughetti L, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Ragusa L, Livieri C, Predieri B, Bruzzi P, Caselli G, Grugni G. Pituitary height and neuroradiological alterations in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2008; 167(6):701-702.

l'Allemand D, Eiholzer U, Rousson V, Girard J, Blum W, Torresani T, Gasser T. Increased adrenal androgen levels in patients with Prader-Willi syndrome are associated with insulin, IGF-I, and leptin, but not with measures of obesity. *Horm Res* 2002; 58(5):215-222.

Lang R, Smith W, Ence W, Langthorne P. Rehabilitation issues for children with Prader-Willi syndrome. *Dev Neurorehabil* 2010; 13(1):1-2.

Lindgren AC, Lindberg A. Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in Prader-Willi syndrome: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm Res* 2008; 70(3):182-187.

Marzullo P, Marcassa C, Campini R, Eleuteri E, Minocci A, Priano L, Temporelli P, Sartorio A, Vettor R, Liuzzi A et al. The impact of growth hormone/insulin-like growth factor-I axis and nocturnal breathing disorders on cardiovascular features of adult patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(10):5639-5646.

Marzullo P, Marcassa C, Campini R, Eleuteri E, Minocci A, Sartorio A, Vettor R, Liuzzi A, Grugni G. Conditional cardiovascular response to growth hormone therapy in adult patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4):1364-1371.

Miller JL, Shuster J, Theriaque D, Driscoll DJ, Wagner M. Sleep disordered breathing in infants with

Prader-Willi syndrome during the first 6 weeks of growth hormone therapy: a pilot study. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(5):448-453.

Mogul HR, Lee PD, Whitman BY, Zipf WB, Frey M, Myers S, Cahan M, Pinyerd B, Southren AL. Growth hormone treatment of adults with Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency improves lean body mass, fractional body fat, and serum triiodothyronine without glucose impairment: results from the United States multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4):1238-1245.

Nyunt O, Harris M, Hughes I, Huynh T, Davies PS, Cotterill AM. Benefit of early commencement of growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22(12):1151-1158.

Ogura K, Shinohara M, Ohno K, Mori E. Frontal behavioral syndromes in Prader-Willi syndrome. *Brain Dev* 2008; 30(7):469-476.

Pusz ER, Rotenstein D. Treatment of precocious puberty in a female with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21(5):495-500.

Scheimann A, Butler MG, Stevenson D, Miller JL, Cuffari C, Klish WJ. Efficacy of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy as a Stand-alone Technique for Children with Morbid Obesity and BioEnterics(R) Intra-gastric Balloon for Treatment of Morbid Obesity in Prader-Willi Syndrome: Specific Risks and

Benefits. *Obes Surg* 2009; 19(5):671-672.

Schmidt H, Pozza SB, Bonfig W, Schwarz HP, Dokoupil K. Successful early dietary intervention avoids obesity in patients with Prader-Willi syndrome: a ten-year follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21(7):651-655.

Sode-Carlson R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Sandahl Christiansen J, Höybye C. Assessment of physical function in adults with Prader-Willi syndrome. *Disabil Rehabil* 2009; 31(21):1780-1784.

Sode-Carlson R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Schreiner T, Jurik AG, Christiansen JS, Höybye C. One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition : results from a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; Aug 11 [Epub ahead of print].

Tanna N, Choi SS. Efficacy and safety of adenotonsillectomy for pediatric obstructive sleep apnea in Prader-Willi syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118(4):267-269.

Tobias ES, Tolmie JL, Stephenson JB. Cataplexy in the Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* 2002, 87(2):170.

Verrillo E, Bruni O, Franco P, Ferri R, Thiriez G, Pavone M, Petrone A, Paglietti MG, Crino A, Cutrera R. Analysis of NREM sleep in children with Prader-Willi syndrome and the effect of growth hormone treatment. *Sleep Med* 2009; 10(6):646-650.

Guide médecin – PNDS « Syndrome de Prader-Willi »

Williams K, Scheimann A, Sutton V, Hayslett E, Glaze DG. Sleepiness and sleep disordered breathing in Prader-Willi syndrome: relationship to

genotype, growth hormone therapy, and body composition. J Clin Sleep Med 2008; 4(2):111-118.

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

**LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS
AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

Syndrome de Prader-Willi

**Protocole national de diagnostic et de soins
pour les maladies rares**

Janvier 2012

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en janvier 2012.
© Haute Autorité de Santé – 2012

Sommaire

1	Avertissement.....	4
2	Liste des actes et prestations	5
2.1	Actes médicaux et paramédicaux	5
2.2	Information et éducation thérapeutique des patients et de l'entourage .	7
2.3	Biologie.....	8
2.4	Actes techniques	9
2.5	Traitements.....	11

1 Avertissement

La loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie a créé la Haute Autorité de Santé et a précisé ses missions, notamment dans le domaine des affections de longue durée (article R. 161-71 du Code de la sécurité sociale).

En son article 6, elle modifie l'article L. 322-3 du Code de la sécurité sociale qui définit les circonstances d'exonération du ticket modérateur pour l'assuré, et l'article L. 324-1 du même Code qui précise les obligations en cas d'affection de longue durée, notamment celle d'établir un protocole de soins de façon conjointe, entre le médecin traitant et le médecin-conseil de la Sécurité sociale. Ce protocole est signé par le patient ou son représentant légal.

Conformément à ses missions, fixées par le décret n° 2004-1139 du 26 octobre 2004, la Haute Autorité de Santé formule des recommandations sur les actes et prestations nécessités par le traitement des affections mentionnées à l'article L. 324-1 pour lesquelles la participation de l'assuré peut être limitée ou supprimée, en application des 3° et 4° de l'article L. 322-3.

Ces recommandations portent le cas échéant sur les conditions dans lesquelles doivent être réalisés ces actes et prestations. La liste des actes et prestations qui suit pour le syndrome de Prader-Willi cible ainsi l'ensemble des prestations qui peuvent apparaître justifiées pour la prise en charge d'un malade en ALD, lors d'un suivi ambulatoire. Elle doit servir de base aux protocoles de soins pour les patients en ALD, en sachant que certaines situations particulières de complications faisant l'objet d'interventions spécifiques peuvent être à l'origine d'actes et de soins non listés ici.

Seules les propositions thérapeutiques dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT), des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et de l'article L. 162-17-2- 1 du CSS ont fait l'objet d'une relecture de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

2 Liste des actes et prestations

2.1 Actes médicaux et paramédicaux

Professionnels	Situations particulières
Médecin généraliste	Tous les patients en coordination avec le centre de référence / centre de compétence
Pédiatre	Tous les nourrissons, enfants et adolescents en coordination avec le centre de référence / centre de compétence
Pédiatre néonatalogue	Tous les nouveau-nés et nourrissons au cours des premiers mois de vie
Pédiatre endocrinologue	Tous les nourrissons, enfants et adolescents
Pédiatre neurologue	Si retard important des acquisitions psychomotrices
Endocrinologue/diabétologue	Tous les adolescents et adultes
Nutritionniste	Tous les adolescents et adultes
Généticien clinicien	Conseil génétique, diagnostic prénatal
Oto-rhino-laryngologiste	Tous les nourrissons, enfants et adolescents
Pédopsychiatre / psychiatre	Tous les patients
Rhumatologue	Tous les patients adultes
Chirurgien orthopédiste	Suivi et prise en charge de la scoliose ou autres
Chirurgien-dentiste	Tous les patients
Orthodontiste	Tous les patients
Ophtalmologiste	Tous les patients
Chirurgien viscéral	Chirurgie de la cryptorchidie chez les garçons ou complications digestives
Dermatologue	Tous les patients
Gynécologue	Toutes les adolescentes et adultes
Urologue	Tous les adolescents et adultes

Angiologue	Tous les adultes
Médecin rééducateur	Tous les adultes et si besoin pour les enfants
Autres spécialistes (neurologue, cardiologue, pneumologue, gastro-entérologue, anesthésiste-réanimateur, etc.)	Selon besoins
Infirmier(ère)	En cas de pansement sur lésion cutanée ou injection de l'hormone de croissance, suivi du diabète
Diététicien(ne)	Tous les patients <i>Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation (prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières ou d'un réseau)</i>
Masseur-kinésithérapeute	Tous les patients
Psychologue	Tous les patients <i>Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation (prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières ou d'un réseau)</i>
Orthophoniste	Tous les patients
Psychomotricien(ne)	Tous les enfants <i>Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation (prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières ou d'un réseau)</i>
Ergothérapeute	Tous les patients <i>Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation (prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières ou d'un réseau)</i>

Orthoptiste	Selon besoins
-------------	---------------

2.2 Information et éducation thérapeutique des patients et de l'entourage

L'information et l'éducation thérapeutique constituent une dimension de l'activité de soins. Elles doivent permettre la bonne compréhension et l'implication du patient ayant un syndrome de Prader-Willi et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

L'éducation du patient ayant un syndrome de Prader-Willi est possible dans la majorité des cas, cependant les pulsions et l'obsession pour la nourriture en limitent l'efficacité. L'éducation de l'entourage est indispensable.

2.2.1 L'information

Elle doit porter :

- sur l'histoire naturelle et le pronostic du SPW, sur les traitements prescrits, leurs effets indésirables possibles ;
- sur la nécessité d'un suivi régulier et sur la planification des examens nécessaires au diagnostic, au suivi de la maladie ou au dépistage des complications éventuelles.

2.2.2 L'éducation thérapeutique

Elle portera en particulier sur les points suivants :

- prévention de l'obésité : bases de la prise en charge diététique et des troubles de la prise alimentaire (succion, déglutition, hyperphagie) ;
- prévention, prise en charge des troubles du comportement et des troubles psychiatriques graves ;
- dépistage des complications : respiratoires, digestives ;
- réadaptation à l'effort ;
- connaître les troubles de la sensibilité à la douleur et les troubles de régulation thermique et hydrique ;
- apprentissage des injections dans le cadre du traitement par GH, par insuline, des soins locaux, notamment lors d'obésité sévère.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches.

2.3 Biologie

Examens	Situations particulières
Examens spécifiques	
Diagnostic génétique : <ul style="list-style-type: none"> - analyse de la méthylation de l'ADN au niveau du locus SNRPN par biologie moléculaire - FISH - caryotype 	Évaluation initiale <i>Analyse de la méthylation de l'ADN hors nomenclature, réalisée en milieu hospitalier</i> Si le caryotype du patient est anormal, il est nécessaire de confirmer le diagnostic en réalisant un caryotype des parents
Examens systématiques	
Hémogramme	Évaluation initiale et suivi
Ionogramme sanguin	Évaluation initiale et suivi
Urée sanguine	Évaluation initiale et suivi
Créatininémie	Évaluation initiale et suivi
Bilan métabolique : glycémie à jeun, insulïnémie à jeun, HbA1c, uricémie, créatininémie, CRP, bilirubine totale et conjuguée	Évaluation initiale et suivi
Bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ GT)	Évaluation initiale et suivi
Exploration anomalie lipidique	Évaluation initiale et suivi
Gazométrie sang veineux et/ou artériel	Évaluation initiale et suivi
Calcémie, phosphorémie	Évaluation initiale et suivi

T4L, TSH	Évaluation initiale et suivi
IGF-1	Évaluation initiale et suivi, surveillance du traitement par GH
DHA, S-DHA	Évaluation initiale si pilosité pubienne précoce chez l'enfant
Évaluation hypogonadisme : œstradiol, testostérone, inhibine B, hormone antimüllérienne	Évaluation initiale et suivi (enfant, adolescent, adulte) <i>Hormone antimüllérienne hors nomenclature</i>
Cortisol 8 h, test au Synacthène® ou cycle du cortisol	Évaluation initiale et suivi
Test de stimulation de GH	Évaluation initiale (avant le traitement par GH) et en fin de croissance
Test LHRH	Évaluation initiale et suivi puberté
Bilan osseux : 25-OH vit D, phosphatases alcalines, parathormone	Évaluation initiale et suivi
Ghrelinémie	Évaluation initiale et suivi <i>Acte hors nomenclature</i>
Examens indiqués selon la situation clinique	
Hyperglycémie provoquée <i>per os</i>	Avant traitement par GH et dans tous les cas si obésité après l'âge de 2 ans, suivi annuel sous traitement par GH si anormal
Bilan biologique adapté en cas de diabète	Se reporter à la liste des actes et prestations de l'ALD 8 (Diabète)
Autres examens biologiques	Selon avis spécialisé et pathologies associées

2.4 Actes techniques

Actes	Situations particulières
Examens systématiques	
IRM hypophysaire	Tous les patients
Tomodensitométrie hypophysaire	Si contre-indications IRM, claustrophobie
Âge osseux	Évaluation initiale et suivi, tous les enfants et adolescents
Radiographie pulmonaire	Évaluation initiale et suivi selon

	besoins
Radiographie du rachis	Évaluation initiale et suivi
Radiographie des hanches	Systématique à 4 mois puis selon besoin
Oxymétrie nocturne, polygraphie et/ou polysomnographie	Évaluation initiale et suivi
Panoramique dentaire	Évaluation initiale et suivi
Échographie pelvienne	Évaluation initiale et suivi
Échographie testiculaire	Évaluation initiale et suivi
Densitométrie osseuse avec étude de la composition corporelle	Évaluation initiale et suivi <i>Non prise en charge pour le suivi</i>
Examens non systématiques selon la situation clinique	
Radioscopie de la déglutition	Suspicion de fausse route (toux, infection, stagnation pondérale) ou alimentation nasogastrique de plus de 2 mois
Électrocardiogramme	Évaluation initiale et suivi du traitement par modafinil
Holter ECG isolé ou dans le cadre de la polysomnographie	Avant traitement par modafinil
Épreuve d'effort	Patients adultes/adolescents obèses
Scintigraphie myocardique	Patients adultes/adolescents obèses si impossibilité de réaliser l'épreuve cardiaque d'effort
Épreuve fonctionnelle respiratoire	Patients adultes obèses
Polysomnographie avec étude des temps de latence d'endormissement diurne	Si endormissement diurne excessif non expliqué par des troubles respiratoires du sommeil
Impédancemétrie	Patients adultes obèses
Chirurgie de la cryptorchidie	Tous les garçons, si possible avant 2 ans
Chirurgie de la scoliose	Si besoin
Chirurgie dentaire	Si besoin
Traitement orthodontique	Si besoin
Drainage lymphatique	Patients adultes/adolescents obèses avec lymphœdème

2.5 Traitements

Traitements pharmacologiques (1)	Situations particulières
Hormone de croissance	<p>Tous les patients, dans le cadre d'une prise en charge globale, et à condition que les comorbidités soient contrôlées</p> <p><i>Les spécialités Genotonorm® et Omnitrope® pour les enfants ont l'AMM chez l'enfant atteint de Prader-Willi, les autres spécialités à base de somatropine recombinante peuvent être utilisées chez l'enfant en cas de retard de croissance lié à un déficit somatotrope. Pour l'adulte, les spécialités à base de somatropine recombinante ont l'AMM en cas de déficit somatotrope sévère.</i></p> <p><i>Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou endocrinologie et maladies métaboliques</i></p>
Hormones thyroïdiennes	Si besoin
Traitement substitutif par œstroprogestatifs patchs ou oraux	Toutes les femmes à partir de la puberté
Contraceptifs oraux, implants à l'étonogestrel	Si besoin

¹ Les guides mentionnent généralement une classe thérapeutique. Le prescripteur doit s'assurer que les médicaments prescrits appartenant à cette classe disposent d'une indication validée par une autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans le cas d'une prescription hors AMM, celle-ci doit faire l'objet d'une information complémentaire spécifique pour le patient.

Testostérone, <i>per os</i> , injectable ou patch	Tous les hommes à partir de la puberté <i>Patch non remboursé</i>
Hydrocortisone	Si déficit corticotrope prouvé ou si prémature pubarche
Modafinil	Chez l'adulte, en cas de narcolepsie prouvée par polysomnographie avec étude des temps de latence <i>Médicament nécessitant une surveillance particulière</i> <i>Prescription initiale réservée aux spécialistes en neurologie ou en pneumologie et/ou aux services spécialisés en neurologie ou en pneumologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil, renouvellement non restreint</i>
Vitamine D	Tous les enfants et si taux abaissés chez l'adulte
Hypnotiques	Si besoin
Antidépresseurs	Si besoin
Neuroleptiques	Si besoin
Thymorégulateurs	Si besoin
Antihypertenseurs Antiagrégants plaquettaires Antidiabétiques oraux Insuline Hypolipémifiants	Se reporter à la LAP de l'ALD 3, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, chapitre « Contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires », et à la LAP de l'ALD 8 Diabète
Agonistes GLP-1	Selon AMM en cas de diabète de type 2 chez l'adulte
Calcium	Prévention et traitement de l'ostéoporose adapté à la prise alimentaire de calcium et à la calciurie

Dispositifs médicaux	Situations particulières
Articles pour pansements	Si plaies cutanées
Dispositifs d'injection de GH, d'insuline	En cas de traitement par GH ou par insuline
Lunettes de vue (verres et monture)	Si besoin
Corset rachidien	Si scoliose
Coque de maintien	Nourrissons avec hypotonie sévère
Semelles/chaussures orthopédiques	Tous les patients
Bas de contention	Adultes/adolescents obèses
Déambulateur, fauteuil roulant	En cas d'obésité sévère ou scoliose sévère
Sièges et lits adaptés à la corpulence	Si besoin (<i>non inscrit à la LPP</i>)
Coussins, matelas et surmatelas d'aide à la prévention des escarres	Si besoin, en fonction du handicap ou de l'invalidité

Autres traitements	Situations particulières
Traitements du syndrome d'apnées du sommeil	Si besoin, forfait de dispositif médical à pression positive continue
Traitements du syndrome d'hypoventilation alvéolaire	Si besoin, forfait de dispositif médical type BiPAP



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr